

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970 - 71

N° 5

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur ACHKAR Antoine

né le 4 Mai 1944 à ARAYA (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le 31 MARS 1971

LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON

(A propos de 3 cas)

Président : Monsieur le Professeur PERREAU

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS**

ANNÉE 1970 - 71

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur ACHKAR Antoine

né le 4 Mai 1944 à ARAYA (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE DE DUBIN-JOHNSON

(A propos de 3 cas)

Président : Monsieur le Professeur PERREAU

ET DE PHARMACIE D'ANGERS
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTE MIXTE
de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16 , Bd Daviers - 87.76.22

DOYEN	M. RENIER	19, rue La Fontaine
Assesseur	M. GERMAIN	18, quai des Carmes
Secrétaire	M. MAILLEUX	23, rue Rousseau

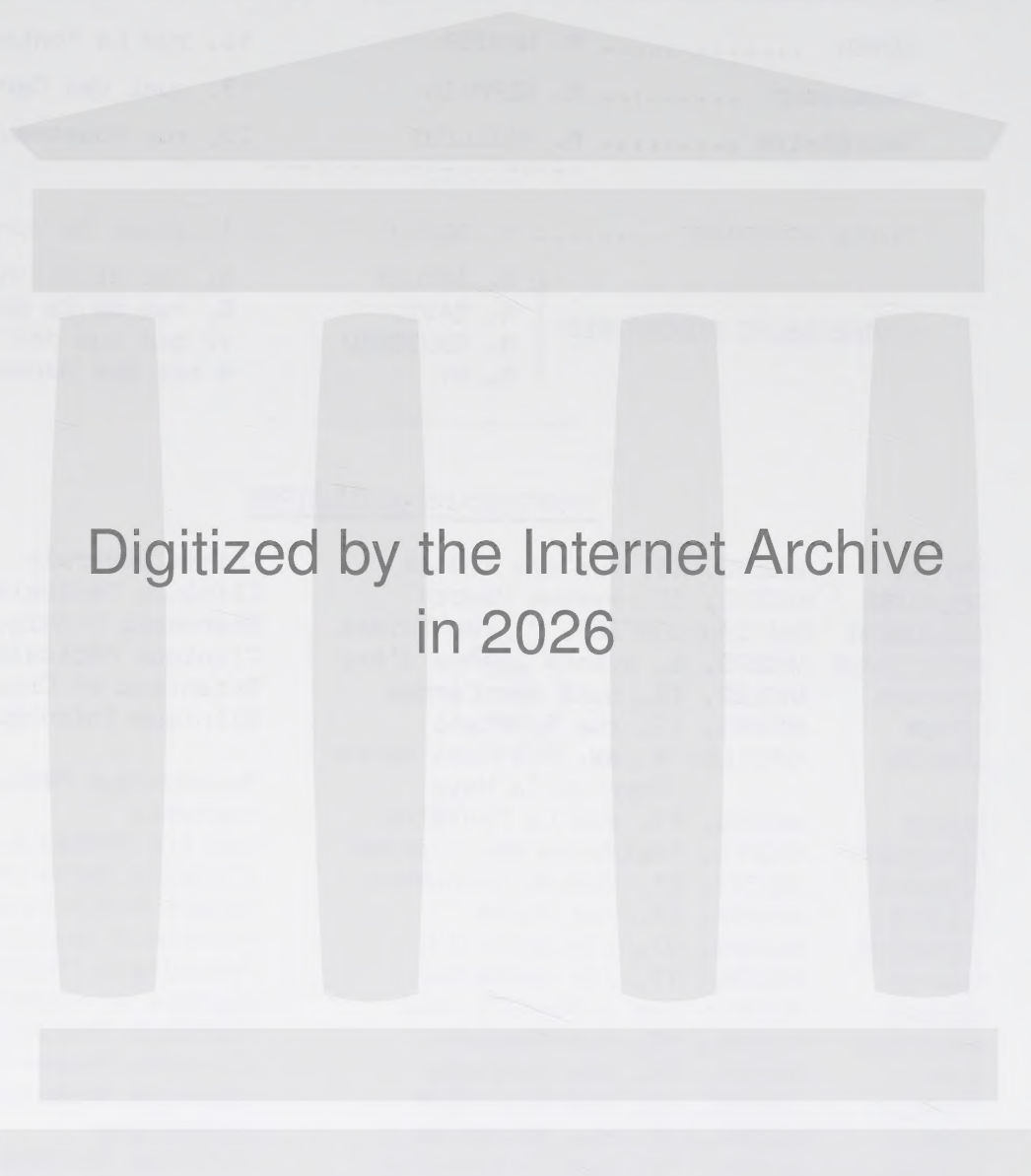
DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY	1, place de Lorraine
PROFESSEURS HONORAIRES	{ M. AMSLER	8, rue de Bel-Air
	{ M. DAVID	6, rue de la Gare
	{ M. ROUSSEAU	12 bis rue des Arènes
	{ M. HY	4 bis rue Hanneloup

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.	COTTIN	ANGERS, 26, rue des Arènes	Chimie Générale
	DELAITRE	ANGERS, 20, avenue Vauban	Clinique Médicale Infantile
	DESJOBERT	CHATEAU-GONTIER, 7, rue Thiers	Pharmacie Chimique
	FRESSINAUD	ANGERS, 5, avenue Jeanne d'Arc	Clinique Médicale B
	GERMAIN	ANGERS, 18, quai des Carmes	Botanique et Cryptogamie
	GOYER	ANGERS, 12, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale B
	GUERIN	AVRILLE, 6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye	Biophysique Médicale
	GUNTZ	ANGERS, 16, rue La Fontaine	Anatomie
	HERISSET	ANGERS, Résidence des Plantes	Matière Médicale
	HERMANN	ANGERS, 21, rue du Quinconce	Clinique Ophtalmologique
	JOLIVET	ANGERS, 27, rue Hoche	Chimie Analytique
	LAFARGUE	ANGERS, 67, rue du Bellay	Pharmacie Galénique
	MARTIN	ANGERS, 17, rue Hanneloup	Pathologie Chirurgicale
	MENARD	BECON - les - GRANITS (49)	Hygiène et Médecine Sociale
	NAULLEAU	ANGERS, 18, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale A
	OURY	ANGERS, 66, rue Rabelais	Clinique Pneumo-Phtisiologique
	PERREAU	ANGERS, 19, rue Paul Bert	Clinique Médicale A
	REBEL	ANGERS, 74, rue du Bellay	Histologie
	RENIER	ANGERS, 19, rue La Fontaine	Clinique Rhumatologique
	ROUCHY	ANGERS, 1 place de Lorraine	Clinique Gynécologique et Obst
	SIMARD	ANGERS, Résidence Anjou Bt B Rte des Ponts de Cé	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	BOUCHEMAINE, 5 Domaine de la Croisette	Parasitologie
---------	---	---------------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0007

PROFESSEURS SANS CHAIRE

PARSY	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	O.R.L.
PERTUS	La Chêneraie STE GEMMES/LOIRE	Urologie
ROGNON	49, Bd du Roi René ANGERS	Chirurgie Générale

AGREGES

GODLEWSKI	50, rue de Chateaudun PARIS 9ème	Neurologie
TESTARD	2, Place André Leroy ANGERS	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ALLAIN	6, avenue Pasteur ANGERS	Pharmacologie
AUGEREAU	132, Bd Montparnasse PARIS 14ème	Pharmacodynamie
BONNIOT	74, av. du Cdt Ménard AVRILLE	Clin. Médicale B
CAVELLAT Mme	8, Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
CAVELLAT	" " " " "	Anesthésie-Réanimation
CARON	35, av. Jeanne d'Arc ANGERS	Electroradiologie
COULLAUD	25, rue d'Alsace ANGERS	Physiologie
DESNOS	26, rue du Dr Guichard ANGERS	O.R.L.
EMILE	4, Place de Lorraine ANGERS	Neurologie
FRESNEAU	38, place Bichon ANGERS	Médecine Interne
GIRAULT	41, rue de Belgique ANGERS	Biochimie Médicale
GROSIEUX	50, Bd du Roi René ANGERS	Gynécologie-Obstétrique
HUREZ	16, Esplanade du Val d'Or AVRILLE	Hématologie-Immunologie
HUYGHUES-		
DESPOINTES	10, avenue Jean Lurçat AVRILLE	Biochimie Médicale
JOUBAUD	9, rue Proust ANGERS	Méd. Gén. et Expérimentale
LARGET-PIET	29, rue des Arènes ANGERS	Pédiatrie génétique
PILLET	18, rue de Létanduère ANGERS	Anatomie
PILLOT	307, route de Paris ANGERS	Bactériologie
PLANE	39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Chirurgie Générale
PRELOT Mlle	11, rue du Dr Goujon PARIS 12ème	Physiologie-Zoologie
SCHNITZLER Mme	2, rue Gay Lussac ANGERS	Dermatologie-Vénéréologie
QUERO Mlle	90, avenue de Neuilly 92-NEUILLY/SEINE	Microbiologie
TADEI	18, avenue des Marronniers - ERIGNE	Méd. générale et Cardiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

LARRA	18, rue la Fontaine ANGERS	Histologie
MARTIN FRERE	4, avenue Herbillon 94-ST MANDE	Chimie Générale et Minérale
RIBERI	6, rue Bigot ANGERS	Médecine Interne
THUILLIER	6, Plac W. Churchill 92-NEUILLY/SEINE	Chimie biologique
VALTON	6, Allée des Bouvreuils, domaine de St François d'Assise 78-LA CELLE ST CLOUD	Médecine légale
WARTEL	Clin. du Domaine de Vontes 37-ESVRES	Psychiatrie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A mes parents

avec toute ma reconnaissance et mon
amour filial,

A ma femme

avec toute ma tendresse,

A ma fille

A tous les miens

A ma belle-famille

en témoignage de mon affection,

A mes amis,

A mon Maître et Président de thèse,
Monsieur le professeur PERREAU
Professeur de Clinique Médicale A
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand Honneur
d'accepter la présidence du jury de cette
thèse.

C'est lui qui depuis ma première année de Médecine m'a donné une formation médicale.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A mes Juges :

Monsieur le Professeur FRESSINAUD
Professeur de clinique Médicale B
Médecin des Hôpitaux,

Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez donné, et l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de cette thèse,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'être de mes juges.

Monsieur le Professeur JOUBAUD
Maître de conférence agrégé
de Médecine Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

J'ai été très heureux de travailler sous votre direction dans l'élaboration de ce travail que vous m'avez inspiré,

Je vous remercie pour votre gentillesse et vous prie de voir ici l'expression de ma reconnaissance,

Monsieur le Professeur SIMARD
Professeur d'Anatomie Pathologique,
Biologiste des Hôpitaux

Vous m'avez fait profiter
de votre expérience et m'avez
aidé dans une grande partie de
ce travail.

Je vous remercie et vous
prie de croire à ma reconnais-
sance.

A mes Maîtres dans l'externat du Centre hospitalier d' ANGERS

Monsieur le Professeur NAULLEAU

Monsieur le Docteur BAYLE

Monsieur le Professeur TADEÏ

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur JOUBAUD

Monsieur le Professeur DELAITRE

Monsieur le Professeur ROUCHY

A mes Maîtres dans l'internat du Centre Hospitalier de ST MALO

Monsieur le Docteur AGIUS

Monsieur le Docteur GIFFARD

Je remercie pour leur collaboration les
bibliothécaires de la Faculté, en particulier
Mademoiselle BALLY.

INTRODUCTION

La maladie de *Dubin-Johnson* est une entité anatomo-clinique bien individualisée, dans le cadre des ictères chroniques idiopathiques.

Cette affection a suscité un grand intérêt comme en témoignent les nombreuses publications de tous pays traitant de ce sujet. L'intérêt pour cette maladie s'explique par sa rareté, son identification relativement récente, la facilité de son diagnostic.

Elle répond à plusieurs critères :

- sur le plan clinique : ictère chronique généralement modéré inconstamment accompagné de troubles digestifs non caractéristiques, douleur de l'hypochondre droit, foie légèrement hypertrophié.
- sur le plan biologique : essentiellement une hyperbilirubinémie portant sur les deux fractions, retard à l'élimination de la B.S.P. sanguine, absence de signes d'insuffisance hépatique.
- sur le plan radiologique : absence ou faible opacification des voies biliaires et de la vésicule biliaire, par les produits de contraste.
- sur le plan anatomique : foie de coloration foncée, le plus souvent noir, surchargé d'un pigment hépatocytaire pathognomonique.

C'est une maladie assez rare surtout dans l'Ouest de la France.

C'est en raison de cette rareté qu'il nous a paru intéressant de rapporter trois cas observés à l'Hôpital d'ANGERS.

Notre plan sera le suivant :

- Historique
- Observations
- Facteurs étiologiques
- Etude clinique
- Etudes biologiques
- Etude radiologique
- Laparoscopie
- Scintigraphie hépatique
- Anatomie-pathologique
- Etude spectrométrique infra-rouge du pigment
- Données ultrastructurales
- Diagnostic différentiel
- Physiopathologie
- Pathogénie
- Traitement
- Conclusion

HISTORIQUE

ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN décrivirent en 1948 un syndrome d'ictère familial non hémolytique avec hyperbilirubinémie mixte, signalé dans certaines familles des Iles Philippines, et décrit en Europe par SHIFF BILLING et OIKAWA. Le foie y est indemne de toute pigmentation.

Simultanément en 1954, DUBIN et JOHNSON d'une part, SPRINZ et NELSON d'autre part, rapportèrent des cas cliniques semblables.

DUBIN et JOHNSON sous le titre de "CHRONIC IDIOPATHIC JAUNDICE WITH UNIDENTIFIED PIGMENT IN LIVER CELLS" rapportèrent 12 cas, cliniquement semblables à ceux de ROTOR mais dans lesquels ils trouvèrent un pigment de nature inconnue imprégnant le parenchyme hépatique.

SPRINZ et NELSON rapportèrent quatre observations sous le nom de " PERSISTENT NON HEMOLYTIC HYPERBILIRUBINEMIA ASSOCIATED WITH LIPOCHROME LIKE PIGMENT IN LIVER CELLS ".

Ces deux publications s'adressaient à la même affection, connue actuellement sous le nom de maladie de *Dubin-Johnson* mais qui devrait donc plus justement être dénommée maladie de Dubin Sprinz comme le proposèrent d'ailleurs BROWN et SHNITKA.

A la suite de ces publications, le nombre des observations rapportées s'est rapidement accru : 4 ans plus tard, DUBIN pouvait colliger 50 cas et BRISBOIS en 1960 dénombrait 60 cas dans la littérature. Depuis, d'autres observations de tous pays s'y sont ajoutées. Tandis que des données nouvelles d'ordre surtout biologique per-

mettaient de préciser davantage le cadre et les particularités de cette affection, ainsi que sa place nosologique dans le groupe des ictères chroniques idiopathiques.

En effet, en 1957, la découverte quasi simultanée par les équipes de BILLING, de TALAFANT, de RK SCHMID des processus de glycuco-conjugaison a confirmé et éclairé l'existence de la dualité de la bilirubine sérique, ancienne découverte de HIJMAN Van den BERG.

Selon cette distinction biochimique, les hyperbilirubinémies congénitales se répartissent en deux groupes, selon qu'il s'agisse de bilirubine libre ou conjuguée à l'acide glucuronique.

L'hyperbilirubinémie exclusivement libre, s'observe dans :

- l'ictère physiologique du nouveau-né
- l'ictère hémolytique
- le syndrome de Crigler Najjar toujours grave en raison de la survenue constante d'un ictère nucléaire chez le nourrisson qui en est porteur
- le maladie de Gilbert ou cholémie familiale simple, ordinairement bénigne.

L'hyperbilirubinémie mixte des ictères métaboliques constitutionnelle correspond à :

- . la maladie de Dubin-Johnson
- et . la maladie de Rotor.

Nous nous proposons d'abord de décrire les trois observations recueillies dans les Services de nos Maîtres : Monsieur le Professeur PERREAU et Monsieur le Professeur FRESSINAUD, puis de comparer celles-ci aux données de la littérature.

Nos 3 OBSERVATIONS

1ère O B S E R V A T I O N

=====

Madame R. ... était âgée de 72 ans lorsqu'elle fut hospitalisée en septembre 1961 en Clinique médicale A pour ictère à répétition remontant à UN AN environ.

Histoire clinique

Mars 1960 : ictère généralisé cutanéomuqueux assez intense, subfébrile et non douloureux, avec urines foncées et selles décolorées, s'accompagnant d'asthénie et d'anorexie durant un mois sans autre atteinte de l'état général. Il n'y eut jamais de prurit ni de douleurs.

Mai 1960 : nouvel épisode ictérique semblable au précédent, mais plus prolongé : 3 mois. A cette époque, on découvre une tuberculose pulmonaire gauche. Affection qui, a posteriori, pouvait expliquer l'état subfébrile de la malade.

De Septembre 1960 à Septembre 1961, nombreuses poussées ictériques dont le nombre et la durée n'ont pas été précisés avec exactitude. C'est à l'occasion d'un de ces épisodes qu'elle est admise à l'hôpital.

On ne note aucun autre antécédent personnel particulier mais en Mars 1960 son petit-fils aurait eu un ictère sans autres précisions.

L'examen d'entrée note :

- l'absence : de douleur de l'hypochondre droit
- : de fièvre
- : de prurit

- un amaigrissement considérable
- un subictère cutané et conjonctival
- des urines foncées
- des selles légèrement décolorées.

En dehors de l'ictère cutanéomuqueux, l'examen clinique par ailleurs est négatif :

- foie de volume normal
- pas de grosse vésicule
- pas de grosse rate
- pas de douleur à la palpation
- pas de masse abdominale.

Les examens biologiques ne montrent rien d'autre que :

- une hyperbilirubinémie à 55 mg/°/oo portant essentiellement sur la bilirubine directe ou conjuguée = 52 mg
- un cholestérol à 1 gr 85
- des phosphatases alcalines à 8 unités U.K.A.
- un Mac Lagan à 4 et un Hanger à 0
- Les transminases sont normales : SGPT = 60
SGOT = 45
- La NGFS montre un chiffre de globules rouges normal à 4.090.000 mais une leucocytose à 12.600 avec 72 % de polynucléaires neutrophiles, le reste de la formule étant normal.

Les autres examens sanguins sont normaux (urée, glycémie), la recherche de sang dans les selles est négative.

Cet ictère isolé est alors considéré comme une hépatite à rechute. La malade quitte le service avec un traitement d'hépatite.

Mais elle est de nouveau adressée par son médecin traitant en décembre 1961 car les poussées ictériques persistent, toujours isolées avec un état général relativement conservé.

L'examen clinique est identique à celui de septembre.

La vitesse de sédimentation :

83 : 1ère heure

98 : 2ème heure

est à rapprocher de l'image radiologique pulmonaire :

- petit infiltrat para-hilaire droit
- petite tache dans la partie corticale du poumon gauche à la hauteur du hile.

Les examens radiologiques sans préparation, notamment de l'hypochondre droit ne visualisent pas de lithiase vésiculaire.

Une cholécystographie pratiquée en ville avait révélé l'absence d'opacification de la vésicule et des voies biliaires.

Le transit oeso-gastro-duodénal n'a révélé aucune lésion organique gastro-bulbaire ni d'anomalie du cadre duodénal.

Il n'a été effectué ni ponction biopsie hépatique, ni laparoscopie.

Afin de préciser un diagnostic incertain, la malade subit en décembre une laparotomie exploratrice .

Dès l'ouverture de l'abdomen, le chirurgien (Dr VAUCLIN) note d'emblée :

- .. la coloration foncée grise, presque noire, du foie, lequel par ailleurs est de volume normal et de surface lisse, sans stigmata de cirrhose ni d'autre altération organique.
- .. l'absence de lithiase biliaire.

Une biopsie est pratiquée lors de l'intervention et le fragment prélevé est confié à Monsieur le Professeur SIMARD qui affirme le diagnostic de maladie de *Dubin-Johnson*. Les hépatocytes contiennent en effet un pigment noir déjà visible sous les coupes non colorées et surtout net après argentation selon la méthode de Masson-Fontana.

L'étude histochimique soignée confiée à Monsieur le Professeur GANTER permet de conclure que dans ce cas particulier, les

caractères du pigment sont plutôt en faveur de sa nature lipofusciue.

A noter l'apparition d'un ictère dans les suites opératoires.

Ultérieurement, l'évolution a continué à se faire par poussées ictériques identiques aux précédentes. A aucun moment, il n'y eût d'évolution cirrhogène ou vers une insuffisance cellulaire hépatique.

Elle vient de décéder à l'âge de 81 ans dans la Service de Pneumo-phtisiologie où elle était traitée pour tuberculose pulmonaire du sommet gauche.

Il n'y eut malheureusement pas de vérification anatomique.

2ème O B S E R V A T I O N

=====

Monsieur Lh. ... électricien est âgé de 39 ans quand il est admis en Mars 1966 en Clinique Médicale B pour ictère.

Histoire clinique

Elle remonte à 1 mois où cet ictère est découvert pour la première fois par son médecin alors que le malade consultait pour des varices du membre inférieur gauche. La date de début de cet ictère reste difficile à préciser du fait d'une installation insidieuse:

Sans douleur, ni troubles digestifs, ni fièvre, ni atteinte de l'état général. Un seul symptôme accompagnant fut noté : des urines foncées mais des selles de coloration normale.

Néanmoins, à la reprise de l'interrogatoire du malade et de son entourage, il semble que le teint jaune de Monsieur Lh. ... soit relativement ancien ; sa femme lui avait toujours connu le teint mat et un peu jaune.

L'examen clinique :

ne révèle que cet ictère essentiellement conjonctival, plus faiblement cutané, le reste de l'examen étant normal, notamment :

- apyrexie
- absence de prurit
- pas de gros foie
- pas de grosse rate
- pas de masse abdominale
- aucune douleur à la palpation de l'hypochondre droit
- aucun oedème

- les urines étaient foncées
- les selles légèrement décolorées.

Les examens complémentaires

apportent des éléments d'orientation :

- 1°) Examens sanguins

V.S. = 5 mm à la 1ère heure - 17 à la 2ème heure

NFS = normale en dehors d'une légère anémie avec discrète leucopénie.

G.R. 3,710.000 le 21/3/66 puis
4.460.000 le 28/4/66

G.B. 4,600 - PN = 83,5 % - PE = 1 % - lympho = 10 %

Plaquettes : 180.000

Monocytes = 5,5 %

Réticulocytes = 0,25/100 hématies

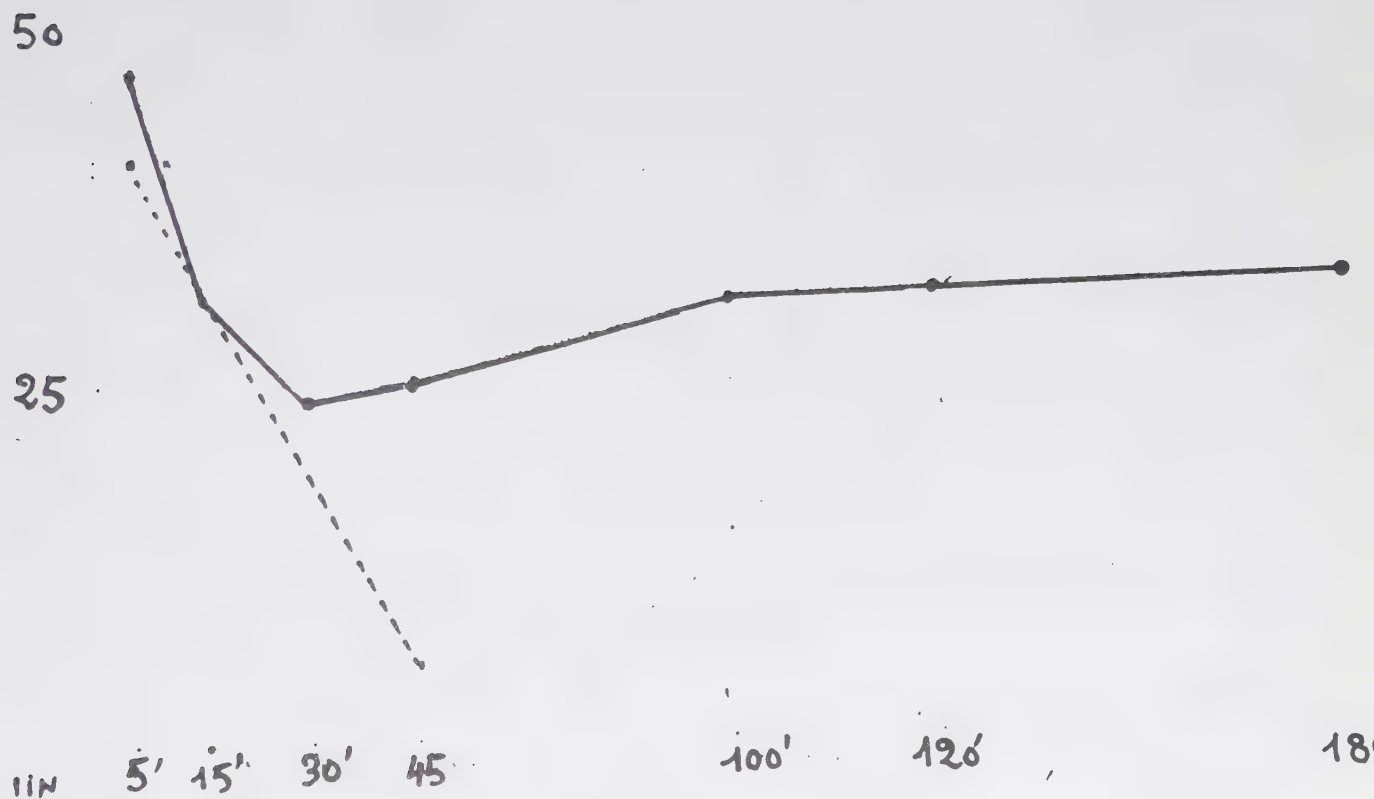
- La coagulation est subnormale ;
- Au trhomboélastogramme, on note une discrète hypocoagulabilité
- Les tests de résistance globulaires aux solutions osmotiques salines n'ont pas été pratiqués.
- Myélogramme : Moelle assez dense de formule subnormale, aucun pigment anormal ne fut noté dans les cellules médullaires.
- Glycémie : 0,94 g/l
- Urémie : 0,34 g/l
- Ionogramme sanguin normal
- Bordet Wasserman, Kolmer et Kline sont négatifs.

- 2°) Examens fonctionnels hépatiques

.. / ...

	Février 66	Mars 66	Avril 66
1°) Fonctions biliaires : -----			
Urines : pigments sels	+ traces	++ 0	+++ +
Sang : Bilirubine totale	56 mg/l	58	70
Bilirubine directe (conjuguées)	27 mg/l	33	57
Bilirubine indirecte (libre)	29 mg/l	25	13
Phosphatases alcalines	3,5 U.K.A.	2,7 U.K.A.	4,15 U.K.A.
Cholestérol	1,71 g/l		
2°) Epreuves cellulaires : -----			
Cholestérol estérifié	1,01 g/l	1,10	1,17
Taux de Prothrombine	53 %	72 %	65 %
Fibrine			
Protides		70	
3°) Epreuves mésenchymateuses : -----			
Electrophorèse des protides :			
Sérines		62 %	
Globulines		17 %	
rapport		1,63	
Mac Lagan	2	6	2
Hanger	0	0	0
Gros			
4°) Epreuves de cytolyse -----			
Transaminases: SGOT		100 U.K.	75 U.K.
SGPT		90 U.K.	48 U.K.
Fer sérique			
5°) Epreuves de traversée -----			
15'		33 %	16 %
BSP			
45'		10 %	12 %

Chez ce malade, l'épreuve de traversée à la B.S.P. a été prolongée jusqu'à la 180ème minute. Nous avons pu alors constater une nette remontée de la courbe d'élimination de la B.S.P. à partir de la 30ème minute.



En somme : Hyperbilirubinémie mixte et légère rétention de la BSP sans signes d'insuffisance cellulaire hépatique.

Par ailleurs , la recherche de mélanurie est négative.

- 3°) Les examens radiologiques

- . la radio pulmonaire et l'abdomen sans préparation sont normaux.
- . la cholécystographie par voie orale pratiquée en avril 1966 révèle une vésicule faiblement opacifiée, non lithiasique, s'évacuant totalement (cette cholécystographie sera d'ailleurs suivie d'une poussée ictérique). (fig. n° 2)

Un mois plus tard, en mai 1966- nouvelle hospitalisation pour ponction biopsie hépatique. A cette occasion, un nouveau bilan biologique se révèle quasi-identique au premier.

La biopsie confirme la maladie de *Dubin-Johnson* déjà suspectée en raison des signes biologiques.

Elle révèle :

- ... des hépatocytes en disposition trabéculaire normale, sans altération nucléaire ni cytoplasmique.
- ... mais surtout l'existence dans de très nombreux hépatocytes, de granulations brunâtres, réalisant une sorte de saupoudrage cytoplasmique, assez homogène. Ce pigment est uniquement intra-hépatocytaire. La coloration de Perls y est négative, celle de Fontana selon la méthode de Masson nette positive. Ce qui est caractéristique de la maladie de *Dubin-Johnson*.

Le malade quitte la clinique médicale B en Mai 1966, rassuré quant au pronostic de sa maladie et sa bénignité la ponction biopsie ayant écarté une intervention exploratrice. Il n'a jamais été revu depuis.

EN Résumé : Malade de 39 ans, présentant un ictère probablement ancien mais léger, dont les signes biologiques et anatomiques permettent le diagnostic de la maladie de *Dubin-Johnson*.



3ème O B S E R V A T I O N

=====

Monsieur B. ... est âgé de 27 ans, né en Maine-et-Loire et de nationalité française. Il est hospitalisé pour la première fois en septembre 1969 en Clinique Médicale A pour ictère à rechute.

Histoire clinique

- le premier ictère constaté se situe en 1950 à l'âge de 8 ans.
- En 1967, nouvel épisode ictérique de 21 jours environ, non fébrile. Cet ictère est survenu au décours d'une intervention pour hernie inguinale gauche compliquée d'une inflammation et d'un volumineux hématome de la bourse gauche.
- Juillet 1969 : une orchépidydimite droite fébrile est suivie d'un ictère évoluant depuis et qui, en septembre, nécessite l'hospitalisation.

Dans les antécédents , on retient :

- son métier : éleveur de bovins et d'ovins.
- qu'il est marié, père de deux enfants en bonne santé
- un service militaire effectué en France.
- une dyspepsie pour les viandes en sauce et les graisses
- pas de notion d'ictère chez les ascendants, descendants et collatéraux.
- un zona début juillet 1969.

A l'examen clinique d'entrée :

. aucune douleur notamment de l'hypochondre droit

- . pas de fièvre
- . état général relativement conservé, hormis une asthénie assez marquée et un discret amaigrissement.
- . il n'existe pas d'anorexie ou de troubles digestifs.
- . on note un ictère cutanéomuqueux assez intense, s'accompagnant d'urines foncées et de selles légèrement décolorées.
- . il n'y a ni prurit, ni bradycardie.

Hormis, un foie un peu augmenté de volume, l'examen est négatif :

- . pas de circulation collatérale, ni ascite
- . pas de douleur à la palpation
- . pas de grosse vésicule
- . pas de splénomégalie
- . pas de masse abdominale palpable.

Les examens complémentaires effectués permettent déjà une orientation dans la suite des investigations :

- sur le plan hématologique

V.S. = 2/14

N.G.F.S. = pas d'anémie ni d'hyperleucocytose

G.R. = 5.300.000

G.B. = 5.500 P.N. = 69 %

P. Eosinophiles = 3 %

Lymphocytes = 21,5 %

Monocytes = 6,5 %

Plaquettes = 130.000

Réticulocytes = 0,95 %

Les tests de résistance globulaires sont normaux.

. Glycémie = 0,94 g/l

. urémie = 0,29 g/l

- Une sérologie de Paul et Bunnell se révèle négative.

- le bilan biologique hépatique indique :

	En Ville				à l'Hôpital	
	28/7/69	31/7/69	8/8/69	13/9/69	29/9/69	26/10/69
Fonction biliaire						

Urines : pigments	+			+++	+	
sels	+			++	+	
Sang :						
Bilirubine totale	22 mg/l	15	15		26,35	24
Bilirubine directe (conjuguée)	15 mg/l	13	13		14,45	16
Bilirubine indirecte (libre)	7 mg/l	2	2		11,90	12
Phosphatases alcalines					4,2	
Cholestérol total			1,48g/l		1,70	
Epreuves cellulaires						

Cholestérol estérifié			0,75 g/l			
Taux de Prothrombine	78 %				84 %	80 %
Fibrine						
Protides						
Epreuves mésenchymateuses						

Electrophorèse des protides						
Sérines						
Globulines						
Rapport						
Mac Lagan	4				3,7	
Hanger	+	+			+	
Gros						
Epreuves de cytolyse						

Transaminases SGOT	10 U.K.	41 U.K.			56 U.K.	
SGPT	9 U.K.	11 U.K.			25 U.K.	
Fer sérique					190γ	
Epreuves de traversée						
15'			25 %	5' = 47 %		43 %
B.S.P.				10' = 21,8 %		19,5 %
45'			19 %	15' = 9,4 %		9 %
				BSP		
				K =	15,9 %	10,3 %

Par ailleurs, il n'existe : ni mélanurie
ni urobilinurie

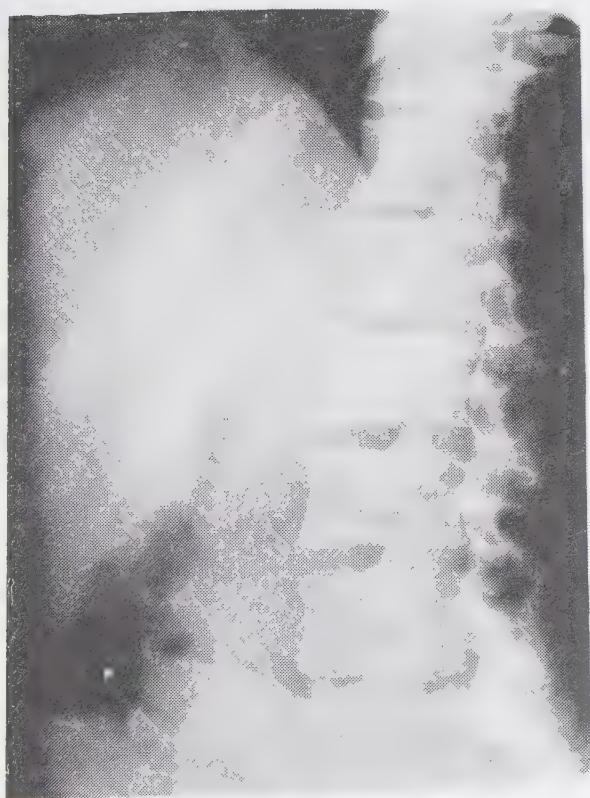
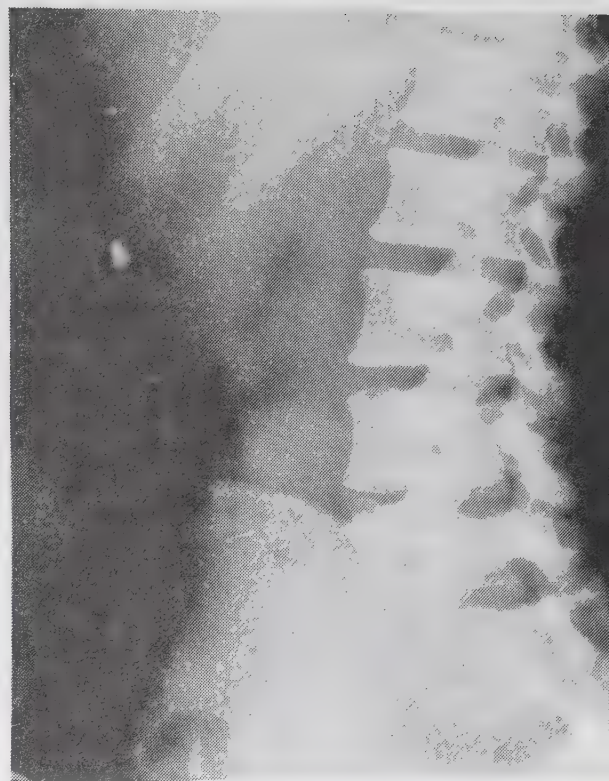
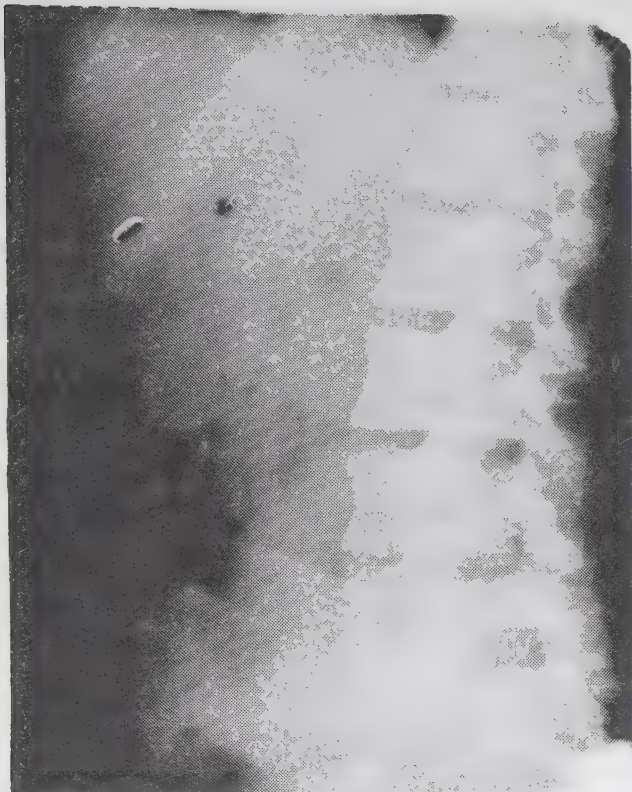
Sur le plan radiologique, la cholécystographie pratiquée en Octobre 1969 révèle l'absence d'opacification de la vésicule après préparation orale. (Fig. 3 : a, b; c; d)

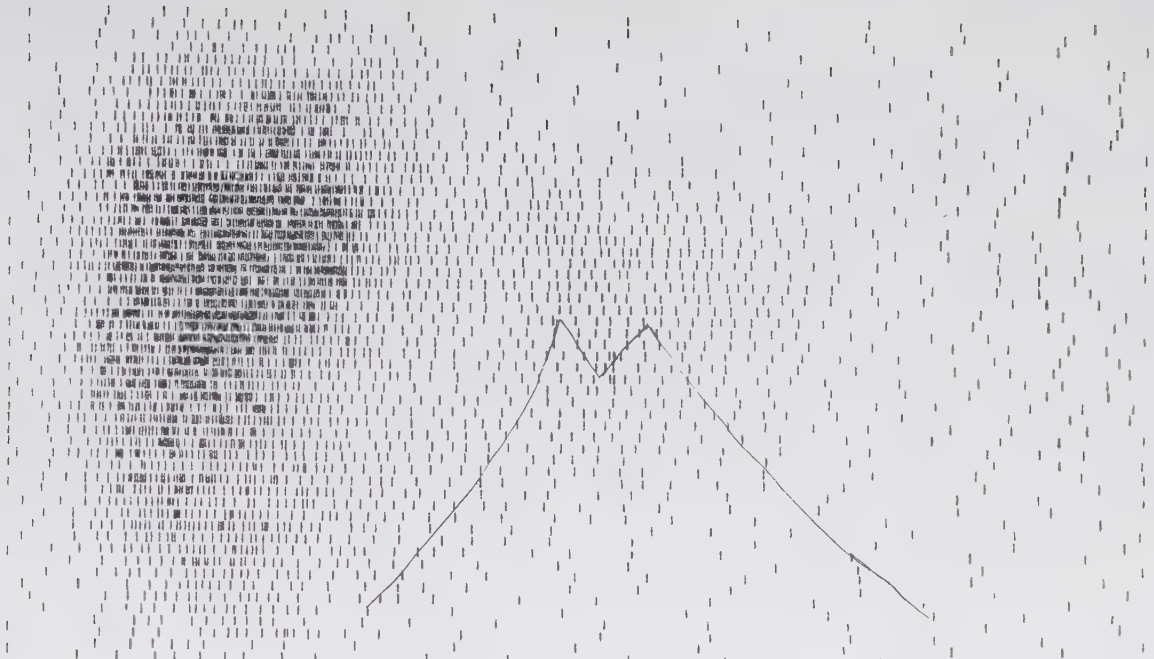
Le bilan est complété par :

Fig.4

- Une scintigraphie hépatique bi-posturale au sulfure colloïdal de Technétium montre
 - = face antérieure : foie augmenté de volume, surtout au niveau du lobe gauche.
 - La fixation au niveau de ce lobe est très peu importante et à peine supérieure au bruit de fond.
 - La partie inférieure du lobe droit est irrégulière.
 - La rate ne fixe pas.
 - = face postérieure : foie : lobe droit seul visible
 - rate : visible.
- Une laparoscopie où le foie apparaît de couleur foncée gris-brun , égale sur les 2 lobes, assez caractéristique de la maladie de *Dubin-Johnson* , contrastant avec l'aspect clair et rouge du ligament rond. Il n'est pas tellement hypertrophié, sa surface est lisse. La vésicule biliaire paraît normale. La rate n'est pas vue. L'exploration de la cavité péritonéale ne révèle aucune autre anomalie.
- Une biopsie hépatique qui confirme le diagnostic de maladie de *Dubin-Johnson* en notant : une architecture lobulaire normale avec des hépatocytes en disposition trabéculaire, sans aucune segmentation fibreuse, ni hyperplasie nodulaire.

Mais un fait est évident et pathognomonique : l'exis-





tence d'une pigmentation diffuse à majorité centro-lobulaire, constituée de granules pigmentaires assez fins, de tailles inégales, ocre, sans coloration préalable.

La réaction de Perls est négative, la coloration de Fontana y est positive.

A propos de ces trois observations, nous allons rappeler les principaux caractères de cette maladie, et en même temps confronter ces observations aux données classiques.

Facteurs ETIOLOGIQUES

a) F R E Q U E N C E
=====

En 1964, on pouvait dénombrer dans la littérature 90 cas environ de Maladie de *Dubin - Johnson* depuis 1954, date à laquelle furent rapportées les 12 premières observations de Dubin et Johnson. Il s'agit donc d'une affection relativement rare comme s'accordent à le dire plusieurs auteurs. Cette maladie n'est cependant pas exceptionnelle puisque DUBIN cite le chiffre de 33 cas sur 8.000 affections hépatiques étudiées par biopsie soit un peu moins de 3 ‰.

D'ailleurs pour SCHIFF et BILLING, cette affection ne serait pas tellement rare, mais sa fréquence exacte resterait peu connue car souvent la maladie est dissimulée derrière un diagnostic erroné.

En tout cas, la fréquence serait faible dans l'Ouest où en 5 ans, 3 observations seulement ont été signalées à ANGERS, 5 à RENNES et quelques-unes à NANTES.

b) S E X E
=====

L'affection se rencontre plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, mais les pourcentages exacts varient selon les statistiques.

Ainsi, parmi les 12 cas du travail initial de DUBIN et JOHNSON, il n'y avait qu'une femme. Alors que dans sa publication de 1958 portant sur 47 cas avec indication de sexe, DUBIN compte 9 femmes pour 38 hommes et BRISBOIS en 1960 sur 58 cas, relève 14 femmes pour 44 hommes, soit une fréquence de 75 % pour le sexe masculin.

En fait, s'il a été décrit au début une nette prédominance masculine, ce fait ne semble pas pouvoir être retenu au fur et à mesure que la littérature s'enrichit de nouvelles observations.

Bien que nos trois cas n'apportent naturellement aucune signification, ils portent sur une femme et deux hommes.

c) REPARTITION RACIALE & GEOGRAPHIQUE

Si cette maladie a surtout été observée chez des individus de race blanche (U.S.A. - FRANCE - BELGIQUE - ALLEMAGNE - ANGLETERRE - ESPAGNE - TURQUIE), elle a été également décrite chez des sujets de races noire et jaune (Noir américain portoricain et Japonais), et dans divers pays. Donc cette affection n'est pas l'apanage ni d'une race ni d'un continent et l'importance du nombre de cas rapportés semble actuellement, en rapport avec le degré d'évolution de la médecine d'un pays.

Soulignons cependant la particulière fréquence avec laquelle on l'observe depuis quelques années en Israël : 17 cas en effet ont été rapportés jusqu'en 1960, provenant tous de Juifs d'origine persane, ayant immigrés depuis la fondation de l'Etat. Ceci représente une proportion tout à fait exceptionnelle dans cette population qui ne comporte guère que 40.000 sujets juifs persans.

Un fait est en faveur d'un facteur racial d'ordre génétique. D'ailleurs, on insiste dans les publications récentes sur le caractère familial fréquent de ces ictères.

Nos trois observations concernent des Français, tous habitants de l'Ouest dont 1 a fait un séjour prolongé au Sahara.

d) F A C T E U R F A M I L I A L
=====

Dans 25 à 30 % des cas, on a pu retrouver dans la famille d'un patient présentant une maladie de *Dubin-Johnson* un ou plusieurs autres cas, ce qui est en faveur d'une transmission héréditaire de l'affection.

Des études généalogiques ont été faites, notamment par BUTT et Coll. dont les travaux portèrent sur 118 personnes d'une même famille d'un malade présentant une maladie de *Dubin-Johnson*.

Sur ces 118 sujets dont l'âge s'étalait de 1 à 83 ans, deux sujets ont un ictère, 40 ont une cholémie supérieure à 10 mg/°/° ; la cholécystographie est normale dans 40 cas, négative dans deux, une lithiase existe 13 fois ; la B.S.P. est retenue 2 fois sur 37 ; l'hépatomégalie existe 12 fois. La ponction biopsie hépatique faite sur 38 de ces sujets a montré une pigmentation anormale en quantité notable dans 29 cas (21 femmes et 8 hommes) dont 7 fois en quantité très importante très comparable à celle des malades ayant un *Dubin-Johnson*, mais aucun de ces sujets n'avait d'ictère. A l'inverse, on n'observe pas toujours une pigmentation chez les sujets dont la bilirubine est supérieure à 10 mg, ce qui confirme qu'il n'y a aucune relation quantitative entre l'ictère et la pigmentation, fait déjà constaté dans les formes complètes du syndrome de *Dubin-Johnson* où la pigmentation hépatique est invariable, que l'on soit en période ictérique ou non. Il n'y a pas non plus de relation entre la quantité de pigments dans le foie et le mode d'excrétion hépatique de la B.S.P.

Ces auteurs concluent que le syndrome de *Dubin-Johnson* est une affection héréditaire, transmise sur le mode autosomal dominant dont l'expression clinique et biologique est extrêmement variable. De

leur côté WOLF et Coll. constatent , sans aucun autre symptôme clinique ou biologique , des pigments bruns sur les coupes des biopsies hépatiques pratiquées dans la famille d'un sujet porteur de maladie de *Dubin-Johnson*.

Il est possible de ce fait, que les cas de surcharge hépatique en pigments bruns, sans signes cliniques ou biologiques d'accompagnement, soient des formes dégradées ou mineures du syndrome de *Dubin-Johnson*, un même défaut fonctionnel pouvant avoir des manifestations variées d'expression clinique et biologique.

Quant à nos observations , la généalogie n'a pas été particulièrement étudiée ; cependant, il faut rappeler que chez notre première malade, un de ses petit-fils a présenté un ictère, mais aucune recherche étiologique ne fut entreprise. Dans les deux autres cas, on n'a jamais retrouvé d'ictère dans les antécédents familiaux, malgré un interrogatoire soigneux.

Etude CLINIQUE

a) A G E de D E B U T

Si l'on prend comme critère le début clinique, c'est-à-dire la constatation d'un ictère ou d'un sub-ictère :

90 % des cas commencent avant l'âge de 30 ans.

Cette affection se rencontre chez le nourrisson : (Dubin dans ses 50 observations révisées en 1958, en rapporte 6 survenus dans la première année de la vie. BRISBOIS en 1960, sur 55 cas, en relève 7 chez le nouveau-né), et dans 30 % des cas au cours des 10 premières années de la vie.

Le nombre des cas où le début remonte après la 25ème année, est nettement moindre que celui observé avant 25 ans.

Certains cas ont été diagnostiqués chez le vieillard (3 cas de 70 ans sur les 58 observations de BRISBOIS). Néanmoins, l'âge d'élection est l'adulte jeune.

Il faut noter cependant que, généralement, le moment où le diagnostic est posé ne correspond pas au début de la maladie qui reste souvent difficile à préciser, du fait d'un ictère très discret et parfaitement toléré, qui n'a pas amené le patient à consulter.

Par ailleurs, du fait de la rareté de l'affection, bon nombre de maladies de *Dubin-Johnson* sont prises à tort pour des hépatites chroniques ou pour un ictère hémolytique, et la période de latence nécessaire pour redresser le diagnostic a atteint dans certains cas 40 ans ! ...

Notre première malade n'avait jamais eu d'épisodes

ictériques dans l'adolescence ni à l'âge adulte, et ce n'est qu'à 71 ans, 1 an avant d'être hospitalisée, que l'ictère est devenu patent, évoluant par poussées.

Par contre, notre 2ème malade, chez qui la maladie a été découverte à l'âge de 39 ans, avait toujours eu, selon sa famille, le même teint légèrement jaune. Il est donc probable que chez lui, l'affection était très ancienne.

Quant à notre 3ème malade, si sa maladie fut découverte dans sa 27ème année, à l'âge de 8 ans, il avait déjà présenté un épisode ictérique.

b) M O D E d e D E B U T e t E V O L U T I O N

Le mode de début est extrêmement variable d'un cas à l'autre. Il peut aller de l'installation progressive insidieuse, au cas, où d'emblée, on note un ictère franc. Cette poussée ictérique survient volontiers à l'occasion de facteurs dits déclenchants qui sont, le plus souvent : une affection d'origine infectieuse (bronchite, amibiase, angine, scarlatine, grippe, mononucléose, vaccination), mais aussi, toute intervention chirurgicale quelle qu'elle soit, une grossesse et d'une manière plus générale, tout stress physique intense.

Un troisième mode de début intermédiaire est rencontré, c'est celui où la maladie reste asymptomatique, hormis un ictère modérément fluctuant.

L'ictère est rarement le seul signe observé. Généralement, il s'accompagne d'une symptomatologie variée :

- des douleurs abdominales siégeant surtout dans l'hypochondre droit.
- des troubles gastro-intestinaux peu spécifiques à type de nausées, vomissements, diarrhée.
- une anorexie
- une asthénie ou une fatigabilité accrue.

Tous ces troubles retrouvés au début de l'affection, sont rencontrés également au cours de l'évolution ultérieure à l'occasion des poussées. La plupart du temps, ils sont bien tolérés.

L'évolution de la maladie de *Dubín-Johnson* est donc loin d'être stable. Nombreux sont les cas qui évoluent franchement par

poussées ictériques successives entrecoupées de longues rémissions.

Au cours des poussées, l'ictère peut être isolé ou accompagné de troubles gastro-intestinaux vagues, de douleur abdominale, de fatigabilité, déjà signalés.

La concomitance poussée ictérique-stress pathologique médical ou chirurgical, se retrouve également au cours de l'évolution comme le manifestent de nombreuses observations.

Les facteurs ictérogènes, que ce soit au stade initial de l'affection, ou au cours de l'évolution ultérieure, ont probablement un même mécanisme d'action.

Pour BRISBOIS, dans un organisme où l'épuration sanguine de la bilirubine par le foie est imparfaite, une agression spécifique (ni hépatobiliaire, ni hémolytique) rompt un équilibre instable par un retentissement hépatique mal connu, d'où apparition ou aggravation d'un ictère de *Dubin-Johnson*.

Vu sous l'angle de la fréquence, le mode de début est insidieux dans 50 % des cas ;

dans 20 % des cas, l'affection devient patente en évoluant sous un mode assez semblable à une hépatite ;

dans 25 % des cas, c'est la symptomatologie de la maladie intercurrente déclenchante qui prend le pas sur le syndrome de *Dubin-Johnson*.

La durée de l'évolution semble fonction des temps d'observation : on a décrit des cas s'étalant sur une période de 1 à 50 ans - *Dubin* relève 31 cas évoluant sur 6 ans et 11 cas sur plus de 20 ans.

Si nous revenons à nos observations personnelles : deux fois un ictère franc inaugure le stade clinique de la maladie. Chez notre première malade qui a fait une poussée ictérique à la suite de la laparatomie exploratrice, nous avons noté la survenue d'autres poussées ictériques, absolument isolées, évoluant chez une personne âgée

et dans un contexte de tuberculose pulmonaire. De même pour notre troisième malade, nous notons des poussées d'ictère, mais celles-ci surviennent chacune au décours :

d'une affection intercurrente : intervention chirurgicale pour hernie inguinale et orchioépididymite aiguë.

Une seule fois le début a été totalement insidieux, il s'agit de notre deuxième malade chez qui l'ictère a été une découverte fortuite à l'occasion d'une consultation pour un tout autre problème.

c) S Y M P T O M A T O L O G I E
=====

Sur le plan fonctionnel, 25 % environ des syndromes de *Dubin-Johnson* restent asymptomatiques tout au cours de l'évolution.

Comme nous l'avons noté à propos du mode de début, les signes subjectifs accompagnateurs de l'ictère qui seul ne fait jamais défaut, n'ont rien de caractéristiques ni de spécifiques.

Ils sont représentés essentiellement :

- dans 75 % des cas par des douleurs abdominales siégeant surtout dans l'hypochondre droit, mais qui n'ont jamais le caractère intense et aigu des crises de colique hépatique.
- dans 1/3 des cas, des troubles gastro-intestinaux vagues à type d'anorexie, nausées, vomissements ou diarrhée et parfois intolérance à l'alcool ou aux graisses.
- dans 50 % des cas, de l'asthénie.
- prurit et céphalées très rarement (3 %).
- Dubin signale également une certaine nervosité chez ses malades

Ces signes fonctionnels, rarement sévères mais souvent prolongés, s'exacerbent lors des poussées ictériques où ils deviennent très nets sans qu'il y ait pour autant une corrélation entre ces symptômes et l'intensité de l'ictère.

Sur le plan physique, l'ictère domine la scène.

Il est toujours présent tout au moins lors des poussées

De coloration banale, sans nuance spéciale, il est cuta

néo-muqueux et généralisé, jamais très intense. Il peut cependant foncer de façon appréciable lors des poussées. Parfois, il reste simplement conjonctival et peut alors passer inaperçu.

Toujours bien toléré, ses modalités évolution sont superposables à celles rencontrées à propos du début de la maladie : poussées survenant à l'occasion de facteurs "déclenchants" (infection, intervention chirurgicale, traumatisme, grossesse) mais survenant parfois sans raison.

Cet ictère peut être muet ou s'accompagner à chaque poussée, des signes fonctionnels sus-décrits.

Accompagnant également les poussées, des urines teintées sont signalées dans la moitié des cas environ. La décoloration des selles est très inconstante, ne pouvant être retenue comme symptôme de la maladie.

Donc, constant dans 100 % des cas à un moment quelconque de l'évolution, l'ictère est chronique ou à rechute, mais peut être absent cliniquement et même biologiquement en période de rémission.

L'examen est pauvre par ailleurs :

- le foie peut être augmenté de volume dans 1/3 des cas, avec débord de 1 à 4 travers de doigt du gril costal. Sa surface est lisse, son bord inférieur ferme et arrondi.

Quand l'hépatomégalie est absente, la palpation de l'hypochondre droit réveille parfois une douleur, il n'existe pas de grosse vésicule en général.

- la splénomégalie est extrêmement rare et le prurit avec lésions de grattage encore plus.

Dans l'ensemble la symptomatologie retrouvée chez nos malades est pauvre :

... ictère nu avec urines foncées, selles légèrement décolorées, foie

de volume normal chez nos deux premiers malades.

... Ictère s'accompagnant d'asthénie, urines foncées, selles légèrement décolorées, hépatomégalie discrète chez notre 3ème malade.

... Dans nos 3 cas, l'ictère évoluait constamment par poussées.

INCIDENTS EVOLUTIFS

La plupart des auteurs sont unanimes pour souligner l'évolution constamment bénigne de la Maladie de *Dubin-Johnson* :

- l'état général n'est pas altéré, même après de nombreuses années d'ictère.
- Aucune cirrhose ou insuffisance cellulaire hépatique ne peut être imputée à un syndrome de *Dubin-Johnson*.

Pour LEVRAT et Coll. deux biopsies faites à 20 ans de différence ne montrent aucune aggravation.

Quelques observations plus rares ne sont cependant pas d'accord sur ces faits évolutifs :

- FARBER et JOSEPH rapportent que chez deux enfants, un retard de croissance s'associait à un syndrome de *Dubin-Johnson*.
- STEFANOVIC sur 4 observations, trouve chez 1 des lésions hépatiques : une cirrhose à 41 ans et une sclérose à 34 ans, mais il reconnaît que ces deux malades étaient soumis à un régime alimentaire carencé en protéines.

Restent les rapports Maladie de *Dubin-Johnson* et grossesse. L'influence de l'état gravidique sur la maladie se marque généralement par une augmentation de l'intensité de l'ictère lors du 3ème trimestre de grossesse, après quoi il diminue nettement et entre en rémission complète après la délivrance. L'ictère mixte ici est particulier car les ictères de la grossesse sont à prédominance de bilirubine conjuguée (cholostase intra-hépatique).

Inversement la maladie semble retentir sur la grossesse mais de façon plus nocive. BRISBOIS rapporte 17 grossesses survenues

chez 7 femmes atteintes.

7 grossesses seulement ont évolué vers des accouchements normaux, les 10 autres ayant été perturbées (par avortement, enfant décédé ou anormal).

Donc, il s'agit d'une affection anatomiquement immuable, bénigne en général, sauf dans quelques éventualités : grossesse, enfance.

Etude BIOLOGIQUE

I - S A N G

A) Examen HEMATOLOGIQUE

La maladie de *Dubin-Johnson* ne s'accompagne pas de modifications hématologiques propres.

- Globules rouges : il n'existe pas d'anémie. La chute des globules rouges observée dans quelques cas ne l'est que de façon modérée.

- .. l'étude de l'hémolyse ne révèle aucune anomalie.
- .. le nombre et pourcentage des réticulocytes sont normaux.
- .. la résistance des globules rouges aux solutions osmotiques est normale.
- .. la durée de vie des hématies également.
- .. le test de Coombs est négatif.

- Globules blancs : il n'y a ni leucopénie, ni leucocytose.

La formule leucocytaire n'est modifiée qu'en cas d'affections intercurrentes, notamment infectieuses.

- *Les plaquettes* sont normales.

- *Le myélogramme* est tout à fait normal.

- *La Coagulation* est normale, les facteurs de la coagulation sont tous, en général à un taux suffisant :

- .. le taux de Prothrombine trouvé abaissé dans certains cas, s'est normalisé après administration de vitamine K et la diminution était en tout cas transitoire et faible.
- .. HAMPERL signale dans un seul cas la présence d'un inhibiteur de la thrombine qu'il attribue à une insuffisance hépatique, ce qui serait le seul stigmate d'insuffisance cellulaire hépatique dans le cadre de la maladie de *Dubin-Johnson*.

B) ETUDE FONCTIONNELLE HEPATIQUE

1°) Les Tests de rétention

a) B I L I R U B I N E M I E

. Rappel physiologique :

.....

Origine :

- 85 % de la bilirubine provient de l'hémoglobine des érythrocytes circulants, à la suite d'une hémolyse physiologique se produisant essentiellement dans la rate, le foie et la moëlle.
- les 15 % auraient une provenance soit intramédullaire (erythropoïèse ineffective), soit extra-hématopoïétique : le foie peut la fabriquer sans passer par l'hémoglobine , les sources selon BILLING et ROBINSON étant probablement des enzymes dont le groupement prosthétique est une hème (par exemple; les divers cytochromes des catalases ou la tryptophane-pyrolase).

Transport :

La bilirubine non conjuguée est transportée dans le sang en liaison avec l'albumine (et avec l' α globuline chez les sujets ictériques). Chaque mole d'albumine peut fixer 2 moles de bilirubine. La quantité maxima pouvant être fixée est de 600 à 800 mg/l.

Captation de la Bilirubine par le foie.

La pénétration de la Bilirubine à l'intérieur de l'hépatocyte implique sa dissociation d'avec la molécule d'albumine porteuse, à l'interface hépatocyte-sinusoïde et sa prise en charge par un accepteur de bilirubine à l'intérieur de la cellule.

Conjugaison :

La glucurono-conjugaison de la Bilirubine est intra-hépatocytaire et est liée au réticulum endoplasmique. Parmi les systèmes enzymatiques qui président aux réactions de conjugaison, la glucuronyl-transférase joue un rôle prépondérant.

Il existe deux sortes de bilirubine conjuguée :

- . le pigment I : complexe formé de bilirubine libre et de bilirubine monoconjuguée.
- . le pigment II : formé de bilirubine diconjuguée.

Transport intracellulaire et excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile constituent la 3ème phase de l'étape hépatique du métabolisme de la bilirubine. A partir de ce stade, tout trouble du métabolisme de la bilirubine entraîne un ictère à bilirubine au moins partiellement conjuguée et si, jusqu'alors la bilirubine était la seule substance anormale retenue dans le sang, un trouble à ce stade entraîne également une anomalie de l'excrétion d'autres substances, en particulier de la B.S.P.

On connaît mal les mécanismes intimes présidant à cette étape. Les organites intra-cellulaire impliquées sont le reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes et la paroi même du canalicule biliaire.

Le syndrome de *Dubin-Johnson* en outre serait attribué à un trouble de cette étape.

. Bilirubinémie dans la maladie de *Dubin-Johnson*

La bilirubinémie totale dans la maladie *Dubin-Johnson* est constamment augmentée en période ictérique. Elle reste élevée le plus souvent mais à un degré moindre en phase de rémission où elle peut même se normaliser.

Son taux est augmenté de façon peu intense en général

20 à 40 mg°/‰. mais peut s'élever jusqu'à 80 et même 200 mg°/‰. lors des poussées ictériques. Le dosage des bilirubines conjuguée et libre montre que l'élévation porte le plus souvent sur les deux fractions de la bilirubine sérique, la bilirubine conjuguée formant en général 60 % de la bilirubine totale.

Le taux de bilirubine libre dépasse rarement 30 mg°/‰. et en cas de rétention plus intense, c'est la bilirubine conjuguée qui devient prédominante. Certains, très rares, ne présentent pas de caractère mixte de l'ictère. L'augmentation de la bilirubine portant presque uniquement sur la bilirubine conjuguée.

b) P H O S P H A T A S E S A L C A L I N E S

Les phosphatases alcalines sont le plus souvent à un taux normal.

2°) Les Tests de flocculation

- a) le test au thymol de Mac Lagan est perturbé dans la moitié des cas environ, modérément. Des examens pratiqués à plusieurs reprises chez le même patient, ont montré des fluctuations sans rapport net avec l'intensité de l'ictère ou des troubles subjectifs.
- b) le test de Hanger à la céphaline cholestérol a été trouvé positif 2 croix à 4 croix dans $\frac{1}{3}$ des cas. En période de rémission, on a noté un retour à la normale.

Une dissociation entre le test de Hanger et le test de Mac Lagan n'est pas rare.

3°) L'étude des protéines sériques

(dosage des protéines totales, rapport albumine sur globulines et les différentes fractions de l'électrophorèse) ne montrent pratiquement jamais d'anomalies.

4°) .. Le cholestérol total ou dans sa fraction estérifiée est le plus souvent normal. Les taux augmentés ou abaissés retrouvés dans certains cas, ne semblent pas être en rapport avec la maladie de *Dubin-Johnson* elle-même.

.. Les lipoprotéines sont normales.

5°) Le syndrome de cytolyse est inexistant : transaminases et fer sérique sont normaux.

6°) Les Epreuves de Traversée

Si le test à l'acide hippurique, la tolérance au galactose, au glucose, sont normaux, l'épreuve d'épuration de la Bromosulfophthaléine (BSP) est constamment perturbée.

Depuis les travaux de CAROLI, MANDINA et CHARBONNIER, la courbe d'épuration de la BSP a pris une valeur particulière pour la détection de la maladie de *Dubin-Johnson* où elle se caractérise par une rétention avec réascension secondaire de la courbe (ou P₂).

DOLLINGER pense même que l'aspect de P₂ peut dispenser de la ponction biopsie hépatique. Mais quel est donc cet aspect particulier de l'épreuve de la B.S.P.? ...

On observe dans la plupart des ictères chroniques de *Dubin-Johnson* une rétention exagérée de la B.S.P. après injection intraveineuse de 5 mg/kg : cette rétention du colorant dans le sang dépasse 10 % à la 45ème minute dans 90 % des cas environ. Le plus souvent, cette rétention diminue mais peut parfois disparaître en période de rémission. Dans tous les cas où cette épreuve a été effectuée à plusieurs reprises chez le même patient, les résultats variaient d'un examen à

l'autre, et on a trouvé une corrélation entre la rétention de la BSP et de la bilirubine chez un même patient, mais on ne peut parler de parallélisme strict entre les dosages successifs.

Une étude chromatographique de la BSP sur des prélèvements sanguins a pu être effectuée par CHARBONNIER et BRISBOIS, laquelle a montré des transformations chimiques subies par le colorant en fonction du temps. La chromatographie sur colonnes d'alumine a permis de mettre en évidence la présence de trois fractions de BSP ayant chacune une mobilité propre, ces 3 fractions incluant toutes les transformations chimiques subies par le colorant au cours de l'épuration. Ce sont :

- 1°) la fraction R rapide qui est maxima d'emblée et ne cesse de décroître avec le temps au cours de l'épuration. C'est la fraction non transformée de la BSP : sa mobilité est identique à celle de la BSP injectée.

La fraction L ou fraction conjuguée comprend deux parties

- 2°) la fraction L₁, la plus lente, maxima à la 10ème minute, peu retrouvée à la 30ème et encore moins à la 45ème et qui disparaît ensuite ;
- 3°) enfin la fraction L₂, de mobilité intermédiaire entre L et R, absente à la 10ème minute, elle augmente jusqu'à la 75ème ou la 120ème minute.

Cette fraction L₂ serait responsable de l'amorce d'ascension du taux sérique de la BSP à partir de la 30ème minute.

Les fractions transformées L de la BSP plasmatique obtenues par l'analyse chromatographique seraient, pour les auteurs, l'expression de la libération hépatocytaire du colorant préalablement fixé puisque conjugué par la cellule.

La nette prédominance - 80 % de la fraction L par rapport à la fraction R et l'épuration tardive se retrouvent dans l'étude chromatographique simultanée des urines :

L'élimination urinaire de la BSP chez le sujet normal dure environ 2 heures. Dans la maladie de *Dubin-Johnson*, l'élimination est très retardée et la BSP peut être retrouvée au delà de la 48ème heure dans les urines. La fraction R ou libre de la BSP est excrétée par le rein avant qu'elle ne soit captée par le foie. Elle est la même chez le sujet normal et dans la maladie de *Dubin-Johnson*. Ceci correspond à la régurgitation de la BSP conjuguée par la cellule hépatique. Comme la bilirubine, la BSP, bien que conjuguée, ne peut être éliminée en quantité suffisante dans le canalicule biliaire. Elle reflue dans le sang veineux et est excrétée par le rein.

Parallèlement, si dans la bile du sujet normal, 60% de la BSP est sous forme libre et 40 % sous forme conjuguée, au cours du *Dubin-Johnson*, la BSP est presque entièrement sous forme libre, avec quelques traces de BSP conjuguée. Ceci montre le trouble d'excrétion de la BSP conjuguée (comme de la Bilirubine conjuguée) par le foie, caractéristique de la maladie.

En effet , dans les rares cas où elle a été pratiquée (SCHOENFIELD), l'épreuve d'hyperbilirubinémie provoquée a donné des tracés semblables avec la même réascension secondaire de la courbe d'élimination.

Mais des controverses ont, depuis, permis de préciser la valeur de ce test. Dans une publication de décembre 1969, CHEVREL, LEMONIER et CAROLI mettent en doute le caractère pathognomonique de la deuxième pente de BSP, ascendante dans le syndrome de *DUBIN-JOHNSON* : cette anomalie pouvant se voir à un degré moindre, dans quelques cholestases intra et extra hépatiques incomplètes (sténoses post-opératoires de la voie biliaire principale - chol stase récurrente bénigne après test à l'inidrel - cholostase récurrente gravidique - cirrhose biliaire secondaire - cirrhose biliaire primitive - kyste hydatique - lithiase biliaire associée à une pancréatite chronique ...). WITH et tous les auteurs semblent d'accord sur ce fait que les obstructions biliaires incomplètes s'accompagnent d'une rétention sanguine de BSP

conjuguée, le foie étant considéré comme normal.

Selon CARBONE, 50 % de la BSP résiduelle est sous forme conjuguée dans les obstructions intra et extra hépatiques alors que 8 à 15 % est sous cette forme dans les lésions hépatocytaires (hépatites, cirrhoses), mais alors que dans les obstructions complètes du cholédoque la stase biliaire entraîne essentiellement une élimination retardée de la BSP, dans les obstructions incomplètes, après une première épuration, le plus souvent bonne, tout se passe comme si la présence de l'obstacle retardait l'élimination, réalisant ainsi un stockage individuel et la régurgitation du colorant, ce qui donne une courbe se prolongeant avec un P_2 moins rapide que dans les obstructions complètes :

P_2 semble être légèrement ascendante ou tout au moins horizontale dans ces obstructions incomplètes des voies biliaires, mais en tous cas, nettement moins marquée que dans le syndrome de *Dubin-Johnson*.

D'ailleurs, CHARBONNIER reste fidèle à la spécificité de l'ascension de P_2 dans le syndrome de *Dubin-Johnson* et il a pu obtenir l'horizontalité classique de P_2 mais jamais d'ascension en cas de cholestase.

Un autre test de traversée hépatique d'un colorant était étudié dans le syndrome de *Dubin-Johnson* mais son importance est nettement moindre que la BSP, c'est l'élimination du vert d'indocyanine.

Ce test n'est pas modifié si les doses injectées sont peu élevées (0,25 mg à 1,5 mg/kg de poids). Par contre, à une concentration de 4,5 mg/kg et au delà, on constate une rétention anormale du colorant ; mais il n'y a jamais, comme pour la BSP, une réascension de la pente P_2 .

Cette différence de comportement du vert d'indocyanine par rapport à celui de la BSP réside probablement dans l'absence de métabolites intermédiaires.

Le bilan de nos trois malades n'a malheureusement pas toujours été complet ; mais la biologie est en concordance avec les

données classiques :

- absence de troubles hémato-logiques
- hyperbilirubinémie mixte avec une très nette prédominance de la bilirubine conjuguée chez notre premier malade.
- absence d'autres signes de rétention biliaire.
- tests de floculation normaux.
- absence de cytolyse.
- pas de signes d'insuffisance hépatocytaire.
- la rétention de la BSP était constamment supérieure à 10 % à la 45ème minute. La réascension secondaire de la courbe n'a pu être notée que chez notre deuxième malade où l'examen a pu être poursuivi au delà de la 45ème minute.

II - U R I N E S

Les pigments biliaires sont présents habituellement dans les urines des malades présentant un syndrome de *Dubin-Johnson* où ils sont retrouvés dans 90 % des cas. Leur taux faible en général et leur recherche n'est pas constamment positive chez le même patient et nécessite des examens répétés.

Les sels biliaires sont retrouvés dans 70 % des cas et restent à un taux assez faible, parfois même en pleine poussée icterique, mais aucune signification n'est à retenir.

L'urobiline est présente dans 65 % des cas. Par contre, la porphyrine dans le syndrome de *Dubin-Johnson* (uro et coproporphyrines) n'a jamais donné de résultats anormaux.

BYNUM , puis CATTAN et Coll ; SALLET et Coll. ; LEVRAT BRETTE et Coll. ont retrouvé une mélanurie dans le syndrome de *Dubin-Johnson* . Ainsi, ces auteurs insistent sur le fait que, pour eux, le pigment hépatique n'est autre que de la mélanine.

La recherche de la mélanurie a été effectuée chez nos trois malades et elle est restée négative.

Etude RADIOLOGIQUE

Le plus souvent, malgré des tentatives répétées et correctes, les voies biliaires et la vésicule ne peuvent pas être imprégnées

La cholécystographie orale dans presque tous les cas de syndrome de *Dubin-Johnson* ne donne pas ou qu'une très faible opacification de la vésicule biliaire.

L'angiocholécystographie serait un peu moins négative mais l'opacification y reste très faible et insignifiante. La négativité de la cholécystographie est un élément important dans la détection de la maladie de *Dubin-Johnson*, mais c'est aussi une source de confusion avec l'ictère par rétention, diagnostic différentiel le plus important avec le syndrome de *Dubin-Johnson*.

La négativité des épreuves radiologiques serait liée à l'incapacité du foie à éliminer normalement les produits de contraste iodés. Ce défaut est constamment retrouvé, même si l'on multiplie les contrôles radiologiques, et même si l'on pratique ces examens en période de rémission temporaire de l'ictère.

Ce défaut d'excrétion des produits de contraste iodé serait à rapprocher du défaut d'excrétion du colorant tel que la BSP ou le vert d'indocyanine et surtout de la bilirubine, responsable de l'ictère.

Dans certains cas, le diagnostic de lithiase vésiculaire a été fait soit radiologiquement, soit au cours d'une intervention chirurgicale, mais dans aucun de ces cas on n'a pu trouver une obstruction quelconque des voies biliaires principales qui seraient responsables de l'ictère chronique. Ce fut le cas de notre première observation où on avait suspecté une lésion cholédocienne qui a été infirmée lors de l'intervention.

Les cholécystographies pratiquées chez nos 3 malades ne visualisaient ni vésicule, ni voies biliaires dans le 1er et le 3ème cas, dans le 2ème cas, l'opacification était très faible.

Nous ne pouvons reproduire les clichés du 1er cas qui ne sont pas en notre possession.

LAPAROSCOPIE

La Laparoscopie, associée à une biopsie hépatique, reste un examen d'une très grande importance dans le diagnostic de la maladie de *Dubin-Johnson*. Si la morphologie, le volume, la consistance, ne sont pas sensiblement modifiés, la coloration foncée, presque noire, du foie est comme nous le verrons, la caractéristique essentielle de la maladie. Enfin, la laparoscopie permet de visualiser une vésicule biliaire, le plus souvent normale.

Il faut cependant noter que l'intensité de la coloration est inégale selon les sujets, la conviction du diagnostic est alors apportée par l'examen histochimique du prélèvement biopsique.

C'est grâce à la laparoscopie qu'on a pu s'orienter sur le diagnostic de *Dubin-Johnson* en le confirmant par l'examen de la biopsie, dans une de nos trois observations où le foie est apparu franchement foncé. Cet examen peu dangereux nous a évité une laparotomie inutile.

SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE

La scintigraphie hépatique pratiquée chez un de nos malades a montré des anomalies, entre autres : une fixation peu importante et à peine supérieure au bruit de fond. Cet examen n'a pas été retenu dans la littérature.

Pourtant, la fixation du sulfure colloïdal de Technétium diminuée dans notre cas, pourrait être considéré comme due à un des troubles du métabolisme hépatocellulaire.

ANATOMIE ~ PATHOLOGIQUE

.....
I - MACROSCOPIE
.....

A) LE FOIE

=====

L'aspect macroscopique du foie est donc un élément essentiel du diagnostic. Sa couleur d'une part, son aspect, l'état de sa surface et sa consistance d'autre part, sont très caractéristiques de l'affection :

C'est souvent la couleur du foie qui aiguille sur le diagnostic de *Dubin-Johnson*.

C'est ainsi que, lors d'interventions chirurgicales faites le plus souvent pour contrôle des voies biliaires et de la vésicule, ou lors de laparoscopie, la couleur foncée du foie est d'emblée l'élément curieux, révélateur et surprenant.

Cette couleur foncée peut correspondre à diverses teintes : noir, vert noirâtre, vert foncé, brun foncé, gris noir, gris ardoisé, bleu pourpre, bleu foncé. Pour DUBIN, elle peut frapper l'observateur par une simple biopsie à l'aiguille :

" .. le simple aspect noir de la ponction biopsie est suffisamment caractéristique pour suggérer le diagnostic.."

De OYA rapporte une observation, la seule et exceptionnelle, où le foie est de couleur normale.

Quant à cette pigmentation particulière, la même unanimité se retrouve dans la description du parenchyme hépatique lui-même. La tranche de section des biopsies obtenues par ponction ou prélevées chirurgicalement, est presque toujours noirâtre.

En dehors de cette couleur très sombre, le foie, lors des laparotomies ou laparoscopie, apparaît augmenté de volume dans presque la moitié des cas. S'il est hypertrophié, il l'est modérément. Jamais d'hépatomégalie importante n'a été signalée. Ailleurs, son volume reste normal mais il peut, bien que très rarement, être aussi atrophique. Sa surface est lisse dans presque tous les cas. Parfois une capsulité est notée. FARBER et CRAIG signalent un aspect à tendance nodulaire.

La consistance du parenchyme, dans les cas observés chirurgicalement, apparaît plus ferme que normalement dans la moitié des cas environ.

Dans nos trois cas, cet aspect macroscopique concordait avec des données classiques :

Dans le premier cas, lors de l'intervention exploratrice, le chirurgien à l'ouverture de l'abdomen, avait noté d'emblée la coloration très foncée, grise, presque noire du foie, coloration telle ... " qu'il n'en avait jamais vue de semblable .."

Par ailleurs, le foie était un peu augmenté de volume, sa surface lisse et il n'y avait aucun stigmate de cirrhose ou d'une autre altération organique.

Dans les deux autres observations, le fragment biopsique avait une coloration noirâtre.

La laparoscopie pratiquée chez le 3ème malade montrait, outre la coloration foncée gris-brun également répartie, un foie d'aspect normal, de surface lisse, un peu hypertrophié.

B) Les VOIES BILIAIRES

Là aussi, leur aspect normal est un élément essentiel du diagnostic. D'ailleurs, dans aucun des cas où un contrôle manométrique et cholangiographique des voies biliaires fut réalisé au cours d'

une laparotomie exploratrice, il n'observa d'obstacles sur la voie biliaire principale, ce qui écarte l'origine rétentionnelle de l'ictère.

Mais les lithiases vésiculaires associées ne sont pas exceptionnelles : quelques cas (5) étaient notés déjà en 1958 par DUBIN, mais aucune obstruction des voies biliaires principales par une lithiase n'a jamais été retrouvée.

Quant à la bile, elle semble, dans les cas rapportés, comme plus visqueuse et plus foncée que normalement (COPPO et Coll.)

Nos trois malades ont eu une vérification de leurs voies biliaires :

- manométrique et cholangiographique per-opératoire, après négativité de l'examen radiologique antérieur dans le premier cas ;
- cholangiographique uniquement dans les deux autres cas.

Chaque fois, les voies biliaires étaient parfaitement libres.

- La vésicule se confirmait normale à la laparoscopie dans le troisième cas.

II - HISTOLOGIE

Pour un ictère de *Dubin-Johnson*, maladie à pigment intra-hépatocytaire, de nature toujours controversée, il s'agit de l'étape cruciale de l'investigation clinique.

Les études histologiques et histochimiques ont été nombreuses et nous devons en particulier signaler les derniers travaux effectués par Messieurs GANTER et SIMARD sur la biopsie chirurgicale prélevée chez notre premier malade, confrontés à ceux de la littérature.

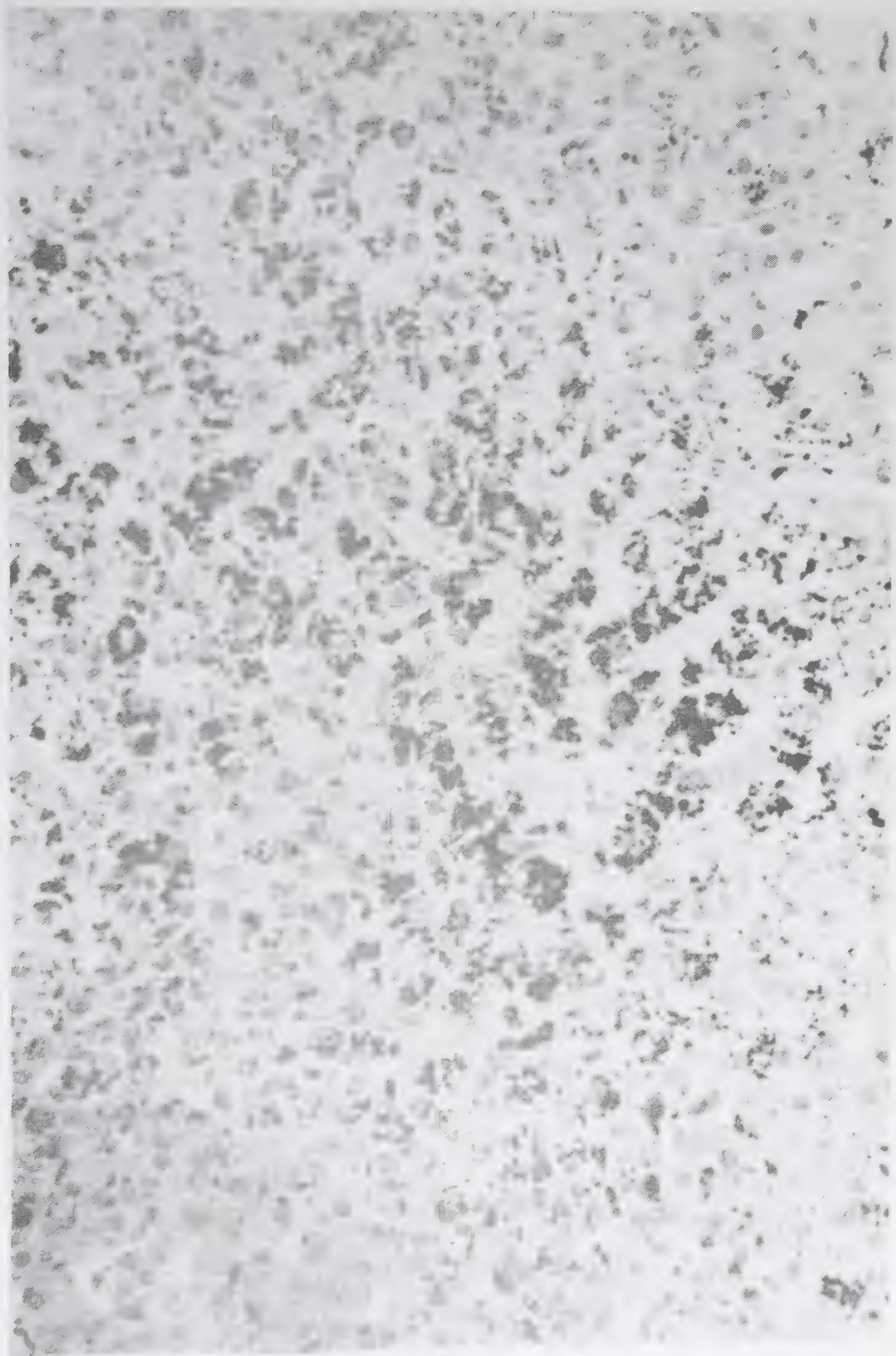
A) HISTOLOGIE CLASSIQUE

- a/ l'aspect général

Dans la plupart des cas, ce qui frappe au premier abord, à l'examen histologique du fragment hépatique par les colorations banales et surtout les colorations du conjonctif, c'est la conservation d'une architecture lobulaire normale : travées hépatiques régulières, hépatocytes non altérés. Un discret degré de fibrose des espaces portes ou une infiltration inflammatoire de ceux-ci peuvent être décelés. Quelques faisceaux collagènes intralobulaires soulignent parfois les limites des travées.

Entre les travées, le réseau réticulinique est régulier, les sinusoides sont normaux.

Le système Kuppferien est, dans l'ensemble, normal si ce n'est légèrement hyperplasique.



- b/ le pigment

En fait, la constatation histologique essentielle, c'est la surcharge pigmentaire des hépatocytes dont l'intensité n'est nullement en parallélisme avec celle de l'ictère.

Examiné sans coloration préalable, il s'agit d'un pigment jaune-brun à jaune-foncé, grossièrement granuleux (notamment dans les hépatocytes centrolobulaires). Parfois poussiéreux, de taille inégale, disséminés surtout dans les hépatocytes péri-lobulaires et voisins des espaces portes, plus ou moins intensément dans le cytoplasme des hépatocytes.

La topographie de ce pigment, comme le note la plupart des auteurs, se localise surtout dans les hépatocytes de la région centro-lobulaire où il se trouve sous forme de gros amas.

Compte tenu de cette nette prédominance, la répartition du pigment est très variable d'une cellule à l'autre : certaines cellules en sont littéralement bourrées, d'autres n'en contiennent que très peu ou en sont totalement dépourvues.

Aucune anomalie particulière des noyaux des cellules surchargées n'a pu être retenue comme caractéristique de la maladie de *Dubin-Johnson* à travers les observations rapportées.

Il est à noter que certains de ces grains très fins ont été retrouvés dans les cellules de Kupffer et toujours de façon associée à un foyer de nécrose ce qui, pour certains auteurs, correspondrait à un phénomène de phagocytose.

Si le pigment peut déjà se voir sur des coupes simplement déparaffinées et non colorées, il est également bien visible sur les coupes colorées par l'hémalum-phloxine-safran ou par la méthode trichromique de Masson, mais il est évidemment particulièrement net sur les coupes imprégnées par la méthode d'argentation de Masson-Fontana.

De cette étude histologique classique, retenons cette phrase de DUBIN :

... " la découverte d'une intense pigmentation des cellules parenchymateuses dans les zones centro-lobulaires dans un foie par ailleurs histologiquement normal, est pathognomonique de l'ictère chronique idiopathique ..."

B) HISTOCHEMIE

L'étude histochimique reste le point le plus discuté de cette affection, et elle est loin d'avoir l'unanimité de tous les auteurs. Les données tinctoriales et histochimiques rapportées par les auteurs ne sont pas superposables ; par ailleurs, l'insolubilité du pigment dans les solvants organiques rend son extraction des plus difficiles et, de ce fait, son étude physique et chimique reste malaisée.

- a) caractères Physiques

Sans aucune coloration , les grains pigmentaires sont le plus souvent jaune brun à jaune foncé ; assez clairs s'ils sont de petite taille et disséminés dans les cellules hépatiques ; plus sombres s'ils forment des amas agglomérés, ceci surtout dans les cellules centro-lobulaires.

Leur taille , en effet, varie entre 0,4 et 4 microns.

On ne semble pas retenir, jusqu'à maintenant, une topographie particulière de ces grains à l'intérieur même de l'hépatocyte, même si JOSEPH, NEZELOFF, BROWN, SHNITKA, WOLF et Coll. décrivent une prédominance dans la partie axiale de l'hépatocyte.

Les gros amas pigmentaires des cellules centro-lobulaires sont surtout formés par l'agglomération de fines particules formant elles-mêmes les petits grains. Parfois, ces grains pigmentaires sont signalés dans les cellules de Kuppfer (BROWN, SHNITKA, WOLF, JOSEPH et Coll. - WEGMANN et Coll. - GANTER et Coll.).

Avec DUBIN, tous les auteurs sont unanimes pour dire que ce pigment est à la fois beaucoup plus abondant et plus grossier que les fines particules d'aspect poussiéreux de lipofuscines "ordinaires" observées dans le foie de sujets sénescents ou cancéreux, ou atteints de cachexies de toute origine, et même chez des sujets jeunes, apparemment sains (cas rapportés par JAYNE et BACHMANN).

Ces grains sont isotropes en lumière polarisée, mais la discussion reprend sur la fluorescence de ces grains en lumière ultra-violette. Car les uns : (DUBIN - JOHNSON - TAMAKI - CARPAGNO - WITTEKIND - MESSMENER et WOLF) observent une nette fluorescence brun sombre des grains pigmentaires ; les autres : (BROWN - SHNITKA et GANTER) notent une fluorescence faible : d'autres encore : (HAMPERL, BARTHOLOMEW et STEFANOVIC) n'observent aucune fluorescence.

Le pigment est insoluble dans les solvants organiques suivants :

acétone - benzène - toluène - chloroforme - alcools : éthylique, méthylique, butyrique et propylique - acide chlorhydrique dilué - acide sulfurique à 5 % - potasse à 3 % - soude à 4 % ammoniacale concentrée et éther sulfurique.

L'analyse physique du pigment ne montre pas les bandes d'absorption des dipplylméthènes (Sherlack).

- b) caractères Histochimiques

Tous les auteurs sont d'accord sur deux points négatifs. Ces deux points sont fondamentaux dans la pratique courante où ils constituent un élément diagnostique d'orientation très évocateur de la maladie de *Dubin-Johnson*, compte tenu évidemment, du contexte clinique, biologique, radiologique, ainsi que des caractères macroscopiques et histologiques hépatiques déjà décrits. Ce sont :

- que le pigment ne prend pas les colorants du fer, notamment les colorations de Perls et de Tirmann et Schmeltzer sont négatives.
- que le pigment n'est pas non plus coloré par les colorants de la bile : les réactions de Stern et Guélin, et de Hall au réactif de Fouchet sont constamment négatives.

De même sont négatives les réactions propres aux acides nucléiques : les tests de Brachet (ARN) et de Feulgen (ADN).

Mais un autre caractère histochimique est aussi important sur le plan pratique par sa positivité que la réaction de Perls l'est dans sa ^{sa} négativité, c'est l'argentaaffinité : ~~ce pigment~~ ^{ce} pigment ~~se~~ ^{est} réduit ~~par~~ le nitrate d'argent ammoniacal ^{ce} qui permet de le localiser et de le visualiser particulièrement bien. Cette argento-réduction peut être blanchie par traitement des coupes à l'H₂ O₂ ou au Mn O₄ K.

- . Argentaaffinité
- . Négativité de la réaction de Perls

constituent à eux seuls une étude pratique particulièrement intéressante signant l'affection de façon assez caractéristique : ce fut la

clé diagnostique de nos deux dernières observations.

C'est à propos des colorations propres aux graisses que les constatations sont les plus divergentes.

Sont très discutées les colorations les plus usitées que sont celles de : *Oil Red O* et du *Noir Soudan*, les coupes étant fixées soit à la paraffine ou par congélation, ou dans le liquide de Bouin Hollande.

Le pigment de *Dubin-Johnson* a, dans certaines observations, une affinité négligeable pour l'*Oil Red O* alors que dans d'autres, la coloration était un peu plus nette à l'*Oil Red O* ou au *Noir Soudan*.

Plusieurs auteurs, (HAMPERL, NELSON, JOSEPH et Coll.-STEFANOVIC et Coll. - TAMAKI et CARFAGNO - WARMOES; WOLF et Coll.- ne trouvent aucune affinité des grains pour l'*Oil Red O* et très rarement pour le *Noir Soudan*. Pour WEGMANN et CAROLI et Coll. au contraire, il existe une affinité du pigment pour le *Noir Soudan*, mais aucune pour l'*Oil Red O*.

Quant à la coloration par l'acide périodique Schiff (PAS), rares sont les auteurs qui nient la positivité comme JOSEPH et Coll., WEGMANN et Coll, WOLF. Cette coloration présente d'ailleurs des nuances : les grains les plus gros sont nettement positifs, d'autres, plus petits, présentent un liseré périphérique PAS (+), d'autres, enfin, sont négatifs.

L'action de l'amylase ne modifie pas une réaction PAS (+).

La coloration par l'acide performique (PFAS) ou péracétique SCHIFF a été peu utilisée. Elle est positive pour DUBIN et JOHNSON, négative pour BARTHOLOMEW. Pour GANTER et SIMARD, les résultats sont difficiles à juger, vu la coloration naturelle du pigment, mais ils penchent néanmoins pour sa positivité.

Parmi les réactions diverses plus ou moins caractéristiques des lipofuscines ou de pigments voisins, l'acido-résistance du pigment est aussi cause de divergence chez les auteurs qui l'ont étudiée selon la technique de Ziehl. Elle était faible pour DUBIN et JOHNSON, WARMOES et Coll. ; nette pour BARTHOLOMEW et Coll. et GANTER et Coll. ; absente pour BROWN, SHNITKA, HALPENNY et Coll., HAMPERL et Coll., JOSEPH et Coll., NELSON; STEIN, WEGMANN et Coll., WOLF et Coll.

Par contre, la réaction de SCHMORL qui met en évidence le caractère très réducteur des lipofuscines s'est révélée à chaque fois positive (BONOMO et Coll. , BROWN et SHNITKA, CATTAN et Coll., GANTER et Coll.) ainsi que la réduction par ferrocyanure ferrique de Lillie.

De même, ce pigment, comme les lipofuscines, réagit avec un grand nombre de colorants basiques (fuscine basique de Mallory Giemsa, bleu de méthylène, etc ..) Mais MALLORY a montré l'absence de céroïdes à l'intérieur des granules de pigments.

Contrairement à ces substances, une série de réactions indiquant la présence de protides a été effectuée. Certaines (réaction de Millon, de Sakaguchi, du dinitro-fluorobenzène, de l'alloxane Schiff) sont d'interprétations difficiles du fait de la coloration naturellement brune du pigment. Par contre, pour GANTER et Coll., la tétrazo-réaction de Danielle au contraste plus marqué, est apparue nettement positive et, par ailleurs, pour BROWN et SHNITKA, la destruction du pigment par le permanganate et l'acide oxalique, laisserait persister une matrice protéique.

- c) La nature du Pigment -----

Au total, il apparaît donc que ce pigment ne possède pas de caractères physiques et histochimiques constants, ni caractéristiques d'aucune substance bien définie.

C'est un pigment coloré en brun ou brun jaune, isotrope, insoluble dans tous les solvants organiques classiques, inconstamment fluorescent.

Ce n'est ni un pigment ferrique, ni un pigment biliaire. Il possède un fort pouvoir réducteur qui se manifeste en particulier à l'égard du nitrate d'Argent et du ferrocyanure ferrique. Il est fréquemment PAS (+), il contient un élément protidique et dans la plupart des granulations, un élément lipidique lié (car résistant aux solvants des graisses.)

Il ne contient par contre ni acide nucléique, ni mucopolysaccharides acides.

A travers tous ces travaux, 3 groupes de conclusions ont pu être tirés :

1°) pour les uns (DUBIN, SPRINZ et NELSON, JOHN et KUNDSTON, BROWN et SHNITKA, HAMPERL, BARTHOLOMEW et Coll., STEFANOVIC et Coll.) le pigment appartient à la famille des lipofuscines, bien qu'il ne présente pas tous les caractères des "lipofuscines ordinaires". Ainsi le pigment de la maladie de *Dubin-Johnson* partage quelques caractères communs avec les chromolipoïdes :

... isotropisme, argentaffectivité, caractère réducteur, fréquente soudanophilie et acido-résistance, fluorescence brune en lumière ultra-violette, ce qui rend très probable son appartenance au groupe des lipofuscines.

Encore faut-il tenir compte que ce groupe n'est pas complètement précisé par les différentes colorations comme l'écrit PEARLE :

" .. nous n'avons actuellement qu'une faible idée de la signification des tests variés qui sont positifs dans le cas des lipofuscines .. ".

D'après leurs travaux effectués sur le fragment biopsique de notre premier malade, GANTER et SIMARD concluent en faveur de la nature lipofuscinique du pigment.

2°) Pour d'autres auteurs (BYNUM, WEGMANN, CAROLI et Coll., CATTAN et Coll. SALLET et Coll. LEVRET et Coll., COPPO et Coll., et DIBLE) le pigment serait plutôt de nature mélanique et, pour CAROLI, WEGMANN et Coll, la mélanine serait le résultat de la polymérisation de l'a-drénochrome lui-même.

Ces auteurs se basent en outre, sur la coloration bleue noire obtenue par la réaction de Giemsa modifiée mais la signification de cette réaction ne paraît pas encore très claire, et, par ailleurs, contre la nature mélanique, plaident : la décoloration du pigment par l'acide nitrique concentré (STEFANOVIC) , les résultats fréquemment positifs du PAS ou PFAS, de la fuscine basique, du diamine silver et du Soudan Noir B.

3°) Enfin, pour d'autres auteurs, le pigment reste non identifié, non caractéristique d'aucune substance bien définie.

Donc, si l'unanimité dans la maladie de *Dubin-Jonhson* est acquise en tant qu'entité anatomo-clinique, la nature du pigment hépatique reste à élucider.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la maladie de *Dubin-Johnson* se traduit par un trouble métabolique de l'excrétion, notamment de la bilirubine.

Il reste à savoir si le pigment aussi caractéristique et indispensable au diagnostic qu'il soit, ne serait qu'un témoin de ce trouble métabolique et, de ce fait, de nature non forcément univoque.

L' étude
SPECTOMETRIQUE INFRA ~ ROUGE
du PIGMENT

L'analyse de l'absorption des radiations par une substance détermine pour cette substance un spectre d'absorption suffisamment complet pour la définir chimiquement et, parfois même, la caractériser par confrontation avec le spectre infra-rouge des corps connus.

Par cette méthode, WEGMANN et Coll. ont comparé les spectres d'absorption du pigment de *Dubin-Johnson* avec celui de chacune des mélanines connues. Ils concluent que c'est la mélanine issue d'une polymérisation de l'adrénochrome qui se rapproche le plus du pigment de *Dubin-Johnson*.

Cette étude fut reprise par SONNET et Coll. qui ont montré, eux aussi, la similitude des spectres d'absorption de la mélanine urinaire retrouvée chez un malade atteint de maladie de *Dubin-Johnson* avec la mélanine d'un mélanosarcome. Mêmes conclusions pour LEVRET et Coll. qui comparent les spectres de 2 poudres de mélanines, l'une obtenue d'un syndrome de *Dubin-Johnson*, l'autre extraite de l'oeil de boeuf.

Les travaux de BONNER et DUNCEAU, MASUOLA et Coll., aboutissent à des conclusions analogues.

Mais l'étude spectrophotographique reste une étude analogique en raison de l'absence de définition exacte de la structure fine de la mélanine, ou mieux, des mélanines.

DONNEES ULTRASTRUCTURALES

Si l'examen au microscope optique ne révèle aucune lésion hépatocytaire, à l'exception de l'accumulation de pigment, dans le *Dubin-Johnson*, la microscopie électronique a permis d'étudier, outre les fines altérations des hépatocytes, la composition structurale du pigment intra-hépatocytaire.

Selon l'étude ultra-structurale portant sur les inclusions pigmentaires et réalisée par MAGNENAT, MINIO-PALUELLO et Coll., GARDIOL et GANTER, ceux-ci se constitueraient de deux composantes bien distinctes : l'une, la plus importante, est granulo-filamenteuse, feutrée, diffuse, formant des plages irrégulières, plus ou moins denses, visibles même sans modification de contraste, l'autre, en quantité inférieure est constituée de petits globules de nature lipidique généralement localisés à la périphérie des inclusions. Ces deux constituants sont contenus à l'intérieur d'une membrane simple pour ces mêmes auteurs ainsi que pour ICHIDA et FUNAHASHI, mais double (lysosomiale) pour COPPO et Coll. qui signalent aussi :

que si ces deux constituants différents peuvent coexister superposés dans une même structure, ils peuvent également être présents dans des structures séparées.

Parallèlement sur tous les prélèvements étudiés, l'examen ultra-structural a décelé de façon constante des lésions portant sur l'hépatocyte :

- lésion du pôle vasculaire
- dégénérescence fibrillaire et vacuolaire des mitochondries
- stase biliaire intra-hépatocytaire
- lésions de l'endothélium sinusoidal

Les cellules endothéliales présentent des ruptures de leur membrane plasmatique et peuvent même être totalement détruites, auquel cas il y a disparition de l'espace de Disse.

La membrane plasmatique hépatocytaire présente à son pôle vasculaire une raréfaction de ses microvillosités et peut même, par endroit, être rectiligne ou détruite. Elle livre alors passage à des protrusions cytoplasmiques qui pénètrent dans l'espace de Disse et le sinussoïde sanguin, s'y détachent et fréquemment les obstruent.

C'est à proximité de ces hépatocytes ainsi modifiées que l'on observe des cellules de Kuppfer, chargées de pigments de *Dubin-Johnson* qu'elles ont phagocytés.

Les mitochondries sont modifiées dans leur morphologie, elles sont irrégulières, monstrueuses, polylobées ou en haltère, leur structure peut subir deux modes de dégénérescence : sur 100 mitochondries : 45 sont normales, 38 présentent une dégénérescence fibrillaire, 17, une dégénérescence vacuolaire, sans localisation préférentielle, sauf peut-être que la dégénérescence fibrillaire semble prédominer au pôle vasculaire.

La stase biliaire intra-hépatocytaire se présente sous forme de structures vacuolaires, toujours localisées à proximité des canalicules biliaires qui, eux, sont intacts. Ces vacuoles contiennent en effet un matériel lamellaire, irrégulièrement concentrique ou "en mèche de cheveux", qui présente une analogie frappante avec les pigments biliaires décrits dans divers cas de cholostase chronique par ESSNER et NOVIKOFF.

A la lumière du métabolisme de la bilirubine et des données du microscope électronique, il semble que la maladie de *Dubin-Johnson* soit caractérisée par un trouble du transport de la bilirubine conjuguée de l'hépatocyte dans le canalicule biliaire.

L'altération de la membrane au pôle vasculaire permet la régurgitation de cette bilirubine dans le courant sanguin et explique également l'élévation presque constante de la bilirubine indirecte ou libre par un déficit de captation de la bilirubine circulante.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Lorsqu'on a pratiqué une laparoscopie et une ponction biopsie hépatique, le diagnostic de maladie de *Dubin-Johnson* est en général facile.

Néanmoins, si on ne dispose que des données cliniques et des données de l'exploration fonctionnelle hépatique, le diagnostic peut être beaucoup plus difficile, d'autant que la séméiologie de cette maladie est relativement pauvre et que les tests hépatiques ne montrent que peu d'anomalies en dehors des modifications de la bilirubine et de la B.S.P.

Le diagnostic se posera surtout avec les ictères à bilirubine libre et les autres ictères à bilirubine mixte, mais parfois avec les ictères donnant classiquement une hyperbilirubinémie conjuguée.

Nous rappellerons que pour notre première observation, on avait évoqué initialement une hépatite à rechute puis une éventuelle cholestase extra-hépatique qui avait amené à faire pratiquer une laparotomie exploratrice.

Nous évoquerons les différents ictères pouvant poser un diagnostic avec une maladie de *Dubin-Johnson*, en précisant les principaux caractères de différenciation :

- 1°) l'ictère hémolytique peut poser quelques problèmes d'autant que le foie contient à la biopsie un pigment. Mais la clinique puis l'hématologie sont essentielles pour le diagnostic:
 - .. contrairement au *Dubin-Johnson* il y a ici une anémie, et des stigmates d'hémolyse ou de régénération.
 - .. en tous cas, le pigment brun contenu ici dans les cellules Hépatiques prend avec le bleu de Prusse une coloration caractéristique de l'hémosidérine.

- 2°) La cholémie de GILBERT peut se traduire par un ictère intermittent survenant chez les jeunes, et poser un problème diagnostique d'autant qu'il est accompagné d'asthénie, de dyspepsie et est aggravé par les maladies intercurrentes.

Mais, contrairement au *Dubin-Johnson*, dans la maladie de Gilbert, il y a augmentation essentiellement ou presque exclusivement de la bilirubine libre, l'accumulation de celle-ci étant due à un déficit relatif ou absolu en glycuronyl-transférase hépatique.

D'autre part, dans la cholémie de Gilbert, la cholécystographie par voie orale est toujours normale, de même que l'épreuve de la B.S.P.

Enfin, et surtout, la biopsie hépatique montre l'absence de tout pigment anormal.

- 3°) L'ictère de Griggler Najjar se discute peu, survenant chez le nouveau-né chez qui il évolue vite vers l'ictère nucléaire, de pronostic sombre.

Cet ictère est lié à une absence totale de glycuronyl-transférase : l'hyperbilirubinémie est libre uniquement.

- 4°) L'ictère par rétention pose un diagnostic car il peut se traduire par un ictère intermittent, des douleurs abdominales droites, des urines foncées, des selles décolorées, un gros foie, une fraction importante de bilirubine conjuguée, des épreuves fonctionnelles hépatiques peu perturbées, (tout au moins au début) et une vésicule non opacifiée.

Mais, la survenue chez un sujet jeune, les signes de rétention dissociés (phosphatases alcalines et cholestérol restant normaux) amèneront à la laparoscopie (ou laparotomie parfois) qui redresseront le diagnostic en visualisant la couleur du foie et l'absence d'obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques.

La biopsie hépatique pourrait éventuellement prêter à confusion pour un anatomo-pathologiste non entraîné, mais, les pigments biliaires sont intra-canaliculaires et il n'existe pas

de pigment intra-hépatocytaire comme c'est la caractéristique du pigment de *Dubin-Johnson*.

D'ailleurs très souvent et dans presque 75 % des cas, c'est lors d'une laparotomie exploratrice pour suspicion d'ictère par rétention qu'on découvre la maladie de *Dubin-Johnson*.

- 5°) L'ictère infectieux mononucléosique et l'hépatite cholestatique peuvent prêter à confusion, mais l'hyperbilirubinémie est presque à 90 % faite de la bilirubine conjuguée ; d'ailleurs le tableau clinique est différent et la biopsie redresse facilement le diagnostic.
- 6°) L'ictère par hépatite virale classique est très différent de la maladie de *Dubin-Johnson*. Néanmoins, certaines hépatites virales peuvent présenter un tableau clinique et biologique voisin. En effet, on observe parfois des hépatites légères et bénignes qui ne s'accompagnent pas d'anomalies des épreuves de floculation ni des autres tests d'insuffisance hépato-cellulaire.

La phase d'hypertransaminasémie est brève et fugace ; si bien que la seule anomalie est constituée par l'ictère et l'hyperbilirubinémie. Mais, en règle, cette bilirubine est ici conjuguée.

- 7°) Certaines affections hépatiques réalisent comme dans la maladie de *Dubin-Johnson* une hyperbilirubinémie mixte :
 - ... l'ictère des cirrhoses est le plus souvent à bilirubine mixte, en raison du déficit relatif en glucuronyl-transférase. Mais, le contexte, les antécédents, le tableau clinique et surtout l'exploration fonctionnelle du foie et les autres examens paracliniques sont très différents et le diagnostic entre les deux affections ne se pose pratiquement pas.
 - ... La spirochétose ictéro-hémorragique qui donne aussi parfois un hyperbilirubinémie mixte, mais là encore le tableau clinique

et biologique est très différent.

... Par contre, le syndrome de ROTOR-FLORENTIN et MANHATAN est très proche de la maladie de *Dubin-Johnson* car il présente un aspect clinique et biologique identique.

Il est découvert le plus souvent chez des adolescents des deux sexes avec tout comme dans la maladie de *Dubin-Johnson*, des antécédents familiaux. Mais parfois, l'ictère remonte à la période néo-natale :

- l'hyperbilirubinémie est mixte, le plus souvent modérée, avec, dans la bilirubine conjuguée, une fraction anormalement élevée de pigment monoconjugué.
- la rétention de la B.S.P., bien qu'assez importante, ne présente pas ici, la réascension secondaire si caractéristique de la maladie de *Dubin-Johnson* et l'opacification des voies biliaires paraît plus facile à obtenir. Cependant des discordances sont signalées : on peut avoir une opacification par cholécystographie, alors que la cholangiographie intra-veineuse reste négative.
- La bilirubine conjuguée, retrouvée dans la bile recueillie par tubage duodénal, témoigne de la faible sécrétion de celle-ci.
- le foie, lors des laparoscopies ou des laparotomies paraît de couleur normale.
- l'examen histologique enfin ne montre aucune pigmentation intra-hépatocytaire.

Beaucoup d'auteurs rapprochent ce syndrome de Rotor de la maladie de *Dubin-Johnson* et en font une forme clinique due à un même trouble métabolique de la bilirubine, mais exprimé d'une façon moins intense dans le syndrome de Rotor : dans le syndrome de Rotor, le trouble de l'excrétion serait limité, il porterait exclusivement sur la biliru-

bine; dans la maladie de *Dubin-Johnson*, ce trouble serait plus diffus, expliquant l'hyperbilirubinémie, la réascension de la courbe de la B.S.P., la négativité des cholécystographies et l'accumulation intra-hépatique du pigment.

Est-ce que le syndrome de *Dubin-Johnson* serait la maladie des homozygotes alors que le syndrome de Rotor s'observerait chez les hétérozygotes ? ? ARIAS a déjà observé dans une même famille la coexistence de deux maladies de *Dubin-Johnson* et une de Rotor Manhatan et Florentin.

... Le syndrome de Stransky est semblable au syndrome de Rotor, mais la bilirubine conjuguée, augmentée dans le sang, n'est pas retrouvée dans les urines.

- 8°) Enfin, certains pigments peuvent poser un problème à l'anatomo-pathologiste :

... dans certaines cachexies (cancéreuses notamment, ou observées chez des personnes âgées) on note une augmentation importante de la quantité normale de pigment lipofusciq^{ue} intra-hépatocytaire de la zone centro lobulaire du lobule hépatique. Mais ces granulations restent fines et poussiéreuses alors que dans la *Dubin-Johnson*, les pigments sont grossiers, inégaux et irréguliers.

... des pigmentations semblables aux pigments de *Dubin-Johnson*, sur des coupes hépatiques de sujets anictériques ont été décrites par certains auteurs.

Dans ce cadre, 3 cas sont rapportés par LAGERON-PARAF et DESCHE sous le terme de "surcharges primitives hépatiques à pigments bruns, exemptes de tout ictère, avec B.S.P. normale et opacification normale des voies biliaires "

WOLF, à ce propos, a constaté que, dans les familles respectives de 2 sujets atteints de *Dubin-Johnson*, il existait des surcharges pigmentaires analogues à celles que les auteurs

précédents ont observé indépendamment de tout ictère et de toute anomalie fonctionnelle hépatique. Pour WOLF, il s'agirait du même trouble métabolique dont seul le degré d'expression varierait.

HERMANN et Collaborateurs ont décrit une affection où ils constataient une pigmentation au niveau du foie semblable à celle de *Dubin-Johnson* mais paraissant être de nature lipofus-cique et, fait important, la bilirubinémie semblait être faite exclusivement de bilirubine libre.

PHYSIOPATHOLOGIE

Nous avons déjà rappelé le métabolisme de la bilirubine : son origine, sa conjugaison dans l'hépatocyte et son excrétion.

Pour tous les auteurs, il est évident qu'il y a blocage de ce circuit métabolique au delà du stade de la glycuco-conjugaison puisque l'hyperbilirubinémie est mixte avec même une prédominance conjuguée (60 % de la bilirubine conjuguée contre 40 % de bilirubine libre.

.. D'ailleurs, les études biologiques effectuées notamment par SHOENFIED ont confirmé l'absence de déficit en glucuronyl-transférase. Le trouble affecterait l'excrétion hépatique puisqu'il y a stase biliaire intra-hépatocytaire, en l'absence de tout facteur physique rétionnel.

.. Comme nous l'évoquions déjà, à la lumière des nouvelles connaissances du métabolisme de la bilirubine et de l'ultrastructure de l'hépatocyte qui se révèle altéré de façon constante à son pôle vasculaire dans le *Dubin-Johnson* , une hypothèse a été émise par MAGNENAT, MINIO PALLUELO et Coll. pour expliquer l'hyperbilirubinémie de cet ictère : pour eux, cette altération du pôle sinusoidal serait responsable d'une part, de la captation défectueuse de la bilirubine circulant dans le sinusode liée à un vecteur protéique; d'autre part, de la régurgitation de bilirubine glycyro-conjuguée de l'hépatocyte dans le sinusode, du fait d'un défaut de transport ne permettant pas son élimination correcte dans les canalicules biliaires. Ce double mécanisme pathologique expliquerait de façon satisfaisante l'hyperbilirubinémie mixte.

En tous cas, tout se passe comme s'il y avait un barrage à la sortie de la cellule vers les canaux biliaires, bien sûr de la bilirubine, mais aussi de la BSP et des produits iodés.

PATHOGENIE

Bien que bien individualisée dans le cadre des ictères chroniques idiopathiques du fait de ses caractéristiques anatomiques et biologiques, la maladie de *Dubin Johnson* reste encore totalement inconnue quant à sa pathogénie.

Bien des auteurs ont émis des hypothèses, aucune n'a été retenue.

STEPANOVIC fait de la maladie de *Dubin Johnson* un trouble acquis, séquelle d'une hépatite ou suite d'une carence alimentaire prolongée.

MAGENAT - MINIO PALLUELO et Coll. sont tentés d'expliquer la maladie par les lésions quasi constamment retrouvées au pôle vasculaire de l'hépatocyte à l'étude ultrastructurale des coupes. Mais, si dans la maladie de Gilbert, les données ultrastructurales sont bien définies ici elles restent à préciser.

Enfin, la plupart des auteurs estiment avec DUBIN qu'il s'agit d'un trouble métabolique congénital. Ce trouble se transmettrait selon le mode autosomal dominant comme en témoignent les observations familiales de maladie de *Dubin Johnson* patente ou latente (anictérique)

L'ignorance reste également totale sur l'origine et la nature du pigment, sur son rôle ictérigène éventuel, sur son incidence dans les autres manifestations cliniques et biologiques de la maladie. Car, ces pigments, sont-ils secondaires à un vice métabolique non déterminé, et facteur ictérigène quelconque en gênant le mécanisme d'épuration-excrétion de l'hépatocyte du fait de leur accumulation ? ou bien sont-ils, les témoins caractéristiques du défaut d'excrétion au même titre que la bilirubine, la BSP et les produits colorants ?

TRAITEMENT

Il n'y a évidemment rien à attendre d'une intervention chirurgicale dans la maladie de *DUBIN JOHNSON*

La médecine n'est certes pas plus efficace, mais si on ne peut pas obtenir la disparition de l'ictère, on peut du moins affirmer au malade qu'il s'agit d'un trouble bénin : On connaît actuellement plusieurs cas de maladies de *DUBIN JOHNSON* qui évoluent depuis plus de vingt ans.

Les accidents sont exceptionnels.

Notons seulement qu'on peut, chez les enfants, craindre un ralentissement de croissance et chez la femme enceinte la survenue d'incidents obstétricaux au demeurant très peu fréquents.

Des traitements médicaux par ACTH furent essayés, mais aucun résultat positif ne fut noté. D'ailleurs, l'ACTH ne paraît plus avoir aucune utilité thérapeutique actuellement pour la plupart des auteurs.

Comme il n'y a pas d'évolution cirrhogène, la corticothérapie n'a aucune indication.

Il n'y a rien non plus à attendre des autres thérapeutiques hépato-biliaires : les cholérétiques et les cholagogues, les anti-infectieux biliaires, les facteurs lipotropes sont sans effets.

Par contre, un traitement adéquat serait d'utilité manifeste dans les facteurs déclenchants, notamment infections ou tout autre Stress.

CONCLUSIONS

Nous avons, dans ce travail, réuni dans un premier temps, 3 cas de Maladie de *Dubin-Johnson* observés dans les Services de nos Maîtres, Messieurs les Professeurs PERREAU et FRESSINAUD. Dans un second temps, nous avons comparé les données recueillies à celles de la littérature :

C'est une maladie relativement assez rare, surtout dans l'Ouest de la France. Elle réalise un ictère chronique mixte, bénin, probablement familial dont les caractéristiques essentielles se résument à :

- un syndrome anatomique : surcharge pigmentaire des hépatocytes avec foie noir,
- un syndrome biologique : incapacité du foie à éliminer normalement la bilirubine sérique, la BSP et les colorants iodés utilisés en radiographie.

Constamment retrouvées dans nos observations, ces caractéristiques permettent d'affirmer l'individualité propre de l'affection dans le cadre des ictères chroniques idiopathiques.

En ce qui concerne le pigment, bien qu'il soit incomplètement identifié, il présente des caractéristiques bien définies qui permettent de le reconnaître :

- 1° - Argentaffinité
- 2° - Absence d'affinité pour les colorants du fer et de la bile.

La nature de ce pigment reste discutée : pour les uns c'est une lipofuscine, pour les autres une mélanine, pour d'autres un pigment non identifié.

Sans doute, des moyens techniques plus perfectionnés tant dans l'histochimie que dans l'étude ultra-structurale, permettront-

ils un jour de déterminer la nature, et l'origine exacte du pigment ainsi que le déroulement réel du trouble métabolique : car actuellement, on ne sait si ce pigment est à l'origine de la maladie ou s'il n'en est qu'un témoin.

Pour conclure ce travail, en pratique, devant un ic-
tère qui ne fait pas sa preuve, il faut penser à la maladie, de *Dubin-Johnson* dont le diagnostic est facile à évoquer devant l'allure si particulière de la courbe d'élimination de la BSP , l'aspect laparoscopique et histologique du foie, facile à confirmer par des réactions histochimiques simples.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGNOLUCCI (M.T. , ZENEROLI (M.L. , COPPO (M.)
Démonstration biopsique du syndrome de Dubin-Johnson au
début.
... Actualités hépato-gastro-enterologiques, 1969, 5 (N°2)
B 79 - B 84.
- 2 - ALBOT (Guy) , NEZELOF (Ch.) , et LUNEL (J.)
Démembrement de la cholestase intra-hépatique chronique
et des cirrhoses biliaires primitives. Variétés cliniques,
biologiques et histologiques.
... Revue Internationale d'Hépatologie, 1965, 15, 169-183
- 3 - ALWALL (N.)
On hereditary non hemolytic bilirubinemia.
... Acta med. Scandinav. 1946, 123 : 560
- 3^{bis} ALWALL (N.) , LAURELL (C.B.) and NILSBY (I.) :
Studies on heredity in cases of non hemolytic bilirubinemia
without direct van den Bergh reaction (hereditary, non hemo-
lytic bilirubinemia).
... Acta med. Scandinav., 1946, 124 : 114

- 4 - ARIAS (I.M.) :
Studies of chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum and without an unidentified pigment in the liver cells.
... Amer. Jour. Med. , 1961 , 31 , 510-518
- 5 - ARIAS (I.M.) :
Chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum.
... Gastroenterology , 1962 , 43 , 588-590
- 6 - ARIAS (I.M.) , BERSTEIN (L.) , JOFFLER (R.) , CORNELIUS (C.) , NOVIKOFF (A.B.) and ESSNER (E.) :
Black liver disease in corriedale sheep : A new mutation affecting hepatic excretory function (abstr.)
... J. Clin. Inves. , 1964 , 43 : 1249
- 7 - ARIAS (I.M.) :
Hepatic aspects of bilirubin metabolism
... Ann. Rev. Med. , 1966 , 17 , 257-274
- 8 - ARIAS (I.M.) :
Chronic idiopathic jaundice. In Ikterus - I. Bilirubin metabolism , F.K. Schattner ,
Verlag , Stuttgart / New York , 1968 , p. 65
- 9 - ASKIRELLI (E.) , BRANDS (E.) , FRANK (S.) , GELBER (B.) :
Ictère chronique idiopathique. Considérations nouvelles et présentation de 12 observations.
... Revue Médico-chirurgicale , Mal. du Foie , 1960 , 35 : 23-32

- 10 - BARONE (P.) :
Colostasi intracellulare pura Ricerche ultrastrutturali su due casi di sindrome di Dubin-Johnson e su soggetti aniterici trattati con cloropromazina.
... Virchows Arch. Path. Anat. , 1966 , 341 , 43-53
- 11 - BARONE (P.) , INFERRERA (C.) :
Colostasi intracellulare pura.
... Rivista di anatomia patologica e di oucologia , 1966 , 30 (1) , pp. 7-11
- 12 - BARTH (E.) , KOCH (W.) , SCHREIBER (H.W.) :
Chronisch idiopathischer ikterus mit verschlubb - syndrome (Dubin-Johnson syndrome) .
... Zentralblatt für chir. , 1964 , 89 , 289
- 13 - BARTHOLOMEV (L.G.) , DEARING (W.H.) , BAGGENSTOSS (A.H.)
Jaundice associated with lipochrome pigmentation of the liver , Dubin-Johnson syndrome.
... Gastroenterology , 1957 , 33 , 302
- 14 - BEKER (S.) , READ (A.E.) :
Familial Dubin-Johnson syndrome
... Gastroenterology , 1958 , 35 , 387-390
- 15 - BERNHARDT von FRANCK :
Chronisch idiopathischer ikterus narch Dubin-Johnson mit melanurie.
... Zschr. inn. Med. , 1964 , 19 (24) , 824-826
- 16 - BILLING (B.H.) :
De quelques défauts dans le métabolisme du pigment biliaire capables de provoquer l'hyperbilirubinémie.
... Rev. Médico chirur. , Mal. du Foie , 1964 , 31 , 113-114

- 17 - BILLING (B.H.) , WILLIAMS (R.) and RICHARDS (T.G.) :
Defects in hepatic transport of bilirubin in congenital
bilirubinemia : An analysis of plasma bilirubin disap-
pearance curves.
... Clin. Sci. , 1964 , 27 : 245
- 18 - BLANCK (C.) , DAHLGREN (S.) , GULLMAR-WILLCOCKS , DEHEVESY :
Chronic Idiopathic jaundice (Dubin-Johnson's syndrome)
in three sisters.
... Acta Paediatrica Scandinavica , 1966 , 55 , 329-336
- 19 - BOZENA SZKOLNICKA i ELMIRA AJDAROW-FAUSTMAN :
Przypadek zespołu Dubina-Johnsona.
... Polski tygodnik lek. , 1968 , 23 : 637-638
- 20 - BRETTE (R.) , TOLOT (F.) , TISSOT (A.) et BRYON (P.) :
A propos de deux cas de maladie de Dubin-Johnson.
... Arch. Mal. App. Dig. , 1964 , 53 , 727-735
- 21 - BRETTE (R.) , PASQUIER (J.) et TISSOT (A.) :
Les ictères métaboliques constitutionnels.
... Journal de Médecine de Lyon (Gastro-entérologie et
et hépatologie) , 1965 (Mars) , 1073 , 511-540
- 22 - BROWN (N.L.) et SHNITKA (T.K.) :
Constitutional non-hémolytic jaundice with lipochrome
hepatosis (Dubin-Sprinz disease).
... Am. Jour. Med. , 1956 , 21 , 292-299
- 23 - BURKA (E.R.) , BRICK (I.B.) , WOLFE (H.R.) :
"Lipochrome" hepatosis without jaundice : a variant of
the Dubin-Johnson syndrome.
... Amer. J. Med. Sci. , 1961 , 242 , 746-749

- 24 - BUTT (H.R.) , ANDERSON (V.E.) , FOULK (W.T.) , BAGGEN-
STOSS (A.H.) , SCHOENFIELD (L.J.) , DICKSON (E.R.) :
Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson
syndrome) .
II) Evaluation of a large family with the trait.
... Gastroenterology , 1966 , 51 , 619-630
- 25 - BYNUM (W.T.) :
Mavero hepatic icterus (Black liver jaundice)
... Gastroenterology , 1957 , 33 , 97-103
- 26 - CAMPBELL (M.) , KOLARS (C.P.) , COE (J.I.) and
HOFFBAUER (F.W.) :
Dubin-Johnson syndrome in elderly men ; report of three
cases (abstract).
... Am. J. Med. 1956 , 21 : 133
- 27 - CAROLI (J.) , NYS (A.) , ALLIOT (G.) :
Pentes d'élimination de la BSP après une injection unique.
Leur valeur diagnostique dans les maladies hépatobiliaires.
... Sem. des Hôp. , Paris , 1956 , 32 , RM 453 / PB 1013.
- 28 - CAROLI (J.) , CHARBONNIER (A.) :
Les ictères chroniques idiopathiques de l'adulte.
... Entretiens de Bichat , Paris 1960.
Exp. Scient. Franç. Edit. 1960 (Vol. Méd. p. 267-274).
- 29 - CAROLI (J.) :
A propos des ictères chroniques idiopathiques.
... Rev. Médico-chirurgicale des Maladies du foie ,
1960 , 35 , 55-56

- 30 - CAROLI (J.) , BRISBOIS (P.) , CHARBONNIER (A.) , WEGMANN (F.) , ETEVE (J.) , RANGIER (M.) , WEINMANN (S.) :
Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépatique et splénique soi-disant indéterminé. Maladie de Dubin-Johnson ? En réalité : Melanose hepato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe.
... Rev. Médico-chirurgicale des maladies du foie , 1960 , 35 , 57-103
- 31 - CAROLI (J.) , JULIEN (C.) , POUSSET (J.L.) :
La maladie de Dubin-Johnson, melanose hépatique. Evolution des idées concernant la nature melanique du pigment intra-hépatique et contribution nouvelle à propos d'un cas avec mélanurie.
... Rev. Médico-chirurgicale des Maladies du foie , 1965 , 40 , 133-158
- 32 - CATTAN (C.) , ACAR (J.) , RANGIER (M.) , JOUBAUD (A.) , HABIB (R.) :
Maladie de Dubin-Johnson avec mélanurie
... Sem. Hôp. de Paris , 1960 , 36 , 3019
- 33 - CENTA (A.) :
Ittero Anemolitico Cronico familiare (sindrome di Dubin-Johnson)
Studio clinico ed istologico in un gemello prematuro.
... Pathologica , 1967 , 59 , 35-41.
- 34 - CHARBONNIER (A.) , BONNEVILLE (B.) , BRISBOIS (P.) , et CAROLI (J.) :
Ictère mixte idiopathique à poussées successives.
... Sem. des Hop. (Fr.) , 1960 , 36 , 1781

- 35 - CHARBONNIER (A.) , BONNEVILLE (B.) , et BRISBOIS (P.) :
Ictère mixte idiopathique à poussées successives :
syndrome de Rotor, (Manahan) et Florentin.
... Rev. Médico-chirurgicale des Maladies de foie , 1960
35 , 103-118.
- 36 - CHARBONNIER (A.) et BRISBOIS (P.) :
Chromatographie de la B.S.P. et Cholérèse.
... Pathol. Biol. , 1960 , 8 , 1211
- 37 - CHEVREL (M.L.) , LENOIR (P.) , TURPIN (J.) , LOUVET (M.)
BOUREL (M.) :
Maladie de Dubin-Johnson. A propos d'une observation.
... L'Ouest-Médical , 1964 (juin) , 12 , 725-730
- 38 - CHEVREL (M.L.) , FERRAND (B.) , KERISIT (J.) :
Etude histochimique, clinique et spectrographique du
pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson.
... Arch. Ana. Path. , 1966 , 14 (4) , 260-263
- 39 - CHEVREL (B.) , LEMONNIER (F.) , CAROLI (J.) :
Pente d'épuration ascendante de la B.S.P.
Signification diagnostique et physiopathologique.
... Presse Médicale , 1969 (Décembre) , 52 , 1935-1938
- 40 - CIPRIANO LASCALEA (M.) , LOCATELLI (A.) , GILABERT (A.)
et MONSERRAT (A.) :
Ictericia idiopatica cronica (síndrome de Dubin-Johnson)
... Revista clinica española , 1965 , XCIX (3) , 189-19
- 41 - CLEMENT (R.) :
Ictère nucléaire de Crigler-Najjar, Cholémie de Gilbert
et ictère dit physiologique.
... Presse Médicale , 1963 , 71 : 335-336

- 42 - COPPO (M.) , AGNOLUCCI (M.T.) , MUSCATELLO (U.) :
Syndrome de Dubin-Johnson.
... Rev. Médico-chirurgicale des maladies du foie ,
1965 , 40 , 127
- 43 - CORNELIUS (C.E.) , ARIAS (I.M.) et OSBURN (B.I.) :
Hepatic pigmentation with photosensitivity : a syn-
drome in corriedale sheep resembling Dubin-Johnson
syndrome in man.
... J. Amer. Vet. Med. Ass. , 1965 , 146 , 709
- 43 bis - CORNELIUS (C.E.) , OSBURN (B.I.) , GRONWALL (R.R.) et
CARDINET (G.H.) :
Dubin-Johnson syndrome in immature sheep.
... Amer. J. Dig. Dis. , 1968 , 13 (12) , 1072-1076
- 44 - CORNET (A.) , GUERRE (J.) et MERILLON (H.) :
Ictère chronique à bilirubine non conjuguée
... Sem. Hôp. Paris , 1964 , 40 : 1215 - 1217
- 45 - CREUTZFELDT (V.) , KÖNN (G.) , MERKER (H.) :
Die Problematik des unerkannten Dubin-Johnson.
Syndroms (Klinische und bioptische befunde über einen
Zeitraum von 11 jahren)
... Med. Klin. , 1964 , 59 (14) , 574-578
- 46 - CRIGLER (J.F.) et NAJJAR (V.A.) :
Congenital familial non hemolytic
jaundice with kernicterus
... Pediatrics , 1952 , 10 , 169
- 47 - DE GROOTE (J.) , VANDENBROUCKE (J.) et BRUSSELMANS (P.) :
Chronische icterus van het type Dubin-Johnson.
... Belg. T. Geneesk , 1956 , 12 , 1213-1220

- 48 - de OYA (J.C.) , AGUIRRE (M.) et RAMIZER GUEDES (J.) :
Enfermedad de Dubin-Johnson
... Rev. Clin. esp. , 1958 , 69 , 308-312
- 49 - DOLLINGER (M.R.) et BRANHORG (L.L.) :
Late elevation in serum bromsulphthalein in Dubin-Johnson syndrome.
... Amer. J. Dig. Dis. , 1967 , 12 , 413
- 50 - DUBIN (I.N.) and JOHNSON (F.B.) :
Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells.
A new clinicopathologic entity with a report of 12 cases.
... Medicine , 1954 , 33 , 151-198
- 51 - DUBIN (I.N.) :
Chronic idiopathic jaundice. A review of 50 cases.
... Am. J. Med. , 1958 , 24 , 268-292
- 52 - DUBIN (I.N.) :
Rotor's syndrome and chronic idiopathic jaundice.
... Arch. of. int. Med. , 1962 , 110 , 6 , 823-826
- 53 - ESSNER (E.) and NOVIKOFF (A.B.) :
Human hepatocellular pigments and lysosomes.
... J. Ultrastruct. Res. , 1960 , 3 , 374-391
- 54 - FAST (B.B.) and ROULSTON (T.M.) :
Idiopathic jaundice of pregnancy
... Amer. J. obstet Gynec , 1964 , 88 : 314-321
- 55 - FAUVERT (R.) et BENHAMOU (J.P.) :
Les ictères à bilirubine libre.
... Rev. Prat. (Paris) , 1960 , 10 , 831-850

- 56 - FREZAL (J.) et REY (J.) :
Anomalies héréditaires portant sur le métabolisme
de la bilirubine.
... La revue de Médecine, 1961 (Mai) , 415-420
- 57 - FRAITURE (W.H. de) , HEEMSTRA (H.) , VEGTER (J.J.) et
DEMA (E.) :
Chromatographic separation of différent bromsulph-
talein metabolites in urine and bile.
... Acta. Med. Scand. (Suède) , 1969 , 165 , 153
- 58 - GANTER (P.) , SIMARD (C.) , PERREAU (P.) , JOUBAUD (F.) :
Le pigment hépatique de la maladie de Dubin-Johnson.
A propos de l'étude histochimique d'une observation.
... Ann. Anat. Path. , 1963 , 8 (4) , 541-570
- 59 - GIACOVOZZO (M.) et MOUTERVINO (C.) :
La malattia di Dubin-Sprinz-Johnson (Sintesi critica).
... Rass. Fisiopat. Clin. Ter. , 1960 , 32 , 1130-1139
- 60 - GILBERT et LEREBoullet (P.) :
La cholemie simple familiale.
... Sem. Med. , 1901 , 21 , 241-249
- 61 - GIRARD (P.) :
Contribution à l'étude histologique et histochimique
des lipopigments du foie humain.
... Thèse, Toulouse , 1955
- 62 - GOUTTAS (A.) , DASKALAKIS (T.) , POUNGOURAS (P.) et
SAMIOS (B.) :
Ictère chronique avec bilirubine conjuguée sans lésions
caractéristiques du foie. A propos de deux cas.
... Archives des maladies de l'appareil digestif ,
1961 (Mai) , 50 , 478-483

- 63 - HALPENNY (G.W.) , KINNEAR (D.G.) et WHALEY (W.J.) :
Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment
in liver cells.
... Canad. Med. Ass. J. , 1957 , 77 , 1026-1028
- 64 - HAMPERL (H.) :
Chronischer nichthämolytischer ikterus mit ablagerung
eines eigentümlichen pigmentes in der leber.
... Klin. Wschr. , 1957 , 35 , 177-179
- 65 - HAVERBACK (B.G.) et WIRTSCHAFTER (K.) :
Familial non hemolytic jaundice with normal liver
and conjugated bilirubin.
... New-Engl. J. Med. , 1960 , 262 , 113-117
- 66 - HECHT (Y.) :
Le metabolisme de la bilirubine et ses troubles.
... Livrets du médecin , 1969 , I (4) , 245-253
- 67 - HERMAN (J.D.) , COOPER (E.B.) , TAKENCHI (A.) , SPRINZ (H.) :
Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated
bilirubin in the serum and pigment deposition in the
liver.
Report of a case.
... Amer. J. Dig. Dis. , 1964 , 9 , 160
- 68 - HIGGINS (F.E.) , FOULK (N.T.) et BOLLMAN (J.L.) :
Column chromatography of bile, serum and urine after
intravenous administration of sulfobromophthalein
... Gastroenterology , 1960 , 38 , 194
- 69 - HISLOP (D.M.C.) :
A case of Dubin-Johnson syndrome in a North American
Cree Indian with suggestive évidence of familial occurrence.
... Canad. Serv. M.J. , 1964 , 20 : 61-64

- 70 - HOFSTETTER (J.R.) , TERRIER (P.) , GARDIOL (D.) , MINIO (F.)
Deux aspects atypiques de maladie de Dubin-Johnson.
Association à une hépatite persistante et forme latente.
... Acta hépato-Splenologicas , 1967 , 14 (4) , 199-209
- 71 - HOLZBACH (T.) , SANDERS (J.) :
Recurrent intrahepatic cholestasis of Pregnancy.
... The J. of the Am. Med. Ass. , 1965 (Août) ,
193 (6) , 542-544
- 72 - HUNTER (F.M.) , SPARKS (R.D.) , FLINNER (R.L.) :
Hepatitis with resulting mobilization of hepatic pigment in a patient with Dubin-Johnson syndrome.
... Gastroenterology , 1964 , 47 (6) , 631-635
- 73 - ICHIDA (F.) , SASAKI (H.) :
Electron microscopic Study on the liver in bile stasis.
... Nippon Rineko , 1962 , 20 , 263 (1241)
- 74 - ICHIDA (F.) and FUNAHASHI (H.) :
Electron Microscopic observations on liver cells of cases with Dubin-Johnson syndrome.
... Acta hepato-Splenologica , 1964 , 11 (6) , 332-341
- 75 - JOHN (G.G.) , KNUDSTON (K.P.) :
Chronic idiopathic jaundice. Two cases occurring in siblings, with histo-chemical studies.
... Amer. J. Med. , 1956 , 21 , 138
- 76 - JOHNSON (F.B.) et DUBIN (I.N.) :
Excessive lipochrome pigment in liver cells in constitutional hyperbilirubinemia (Abstract).
... Amer. J. Path. , 1953 , 29 , 585-586

- 77 - JOSEPH (R.) , NEZELOF (Ch.) et JOB (J.C.) :
Ictère chronique idiopathique , type Dubin-Johnson
... Sem. Hôp. Paris, Ann. Ped. , 1959 , 35 ,
2123-2128
- 78 - JOSEPH (N.H. du) , MAURICE (H.) , STAUFFER , MAULY LEVIN ,
and ARNOLD (G.) ROGERS.
Dubin-Johnson syndrome and idiopathic thrombocytopenic
purpura in one Patient.
... Canad. Med. Ass. J. , 1965 (Avril) , 92 , 839-841
- 79 - KARPISEK (J.) , LHOTKA (J.) , TION (F.) , VANECEK (R.) :
Vlekla Zlonntenkas neuncenym pigmentem v. Jaternich,
Dubinev Syndrom.
... (Casop. lek. cesk.) , 1957 , 96 , 611
- 80 - KERISIT (J.) :
Contribution à l'étude du pigment de la maladie de
Dubin-Johnson.
... Thèse 1966 n° 576 Faculté de Médecine de Rennes.
- 81 - KLAJMAN (A.) et EFRATI (P.) :
Prolonged jaundice with unidentified pigment in liver
cells.
... (The lancet , 1955 , 538-39)
- 82 - KLATSKY (A.L.) et HUCK (R.F.) :
Dubin-Johnson syndrome.
... U.S. Armed. Forces med. , 1957 , 8 , 562
- 83 - KNOKE (M.) , GÜRTLER (H.) und MARKERT (J.) :
Die chronisch idiopathische hyperbilirubinämie mit
pigmenta blagerung in der leber.
... Deutsche Med. Wochenschrift , 1967 (Mai) , 92 (18) ,
832-838

- 84 - KOBAYASHI (T.) :
Electron microscopic findings in parenchymal liver cells of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) with spécial reference to pigment granules in liver cells and morphological study for its jaundice.
... Jap. J. Gastroenter. , 1962 , 59 , 209
- 85 - KOUTCHAK (S.N.) , TARIEIEVA (I.E.) , CHOÛCHKINA (D.B.) :
De la nature du pigment des cellules hépatiques dans l'hyperbilirubinémie fonctionnelle de Dubin-Johnson.
... Sovietskaïa Meditsina , 1966 , 29 , 33-39
- 86 - LAMOTTE (M.) , BERNIER (J.J.) , OUDEA (P.) , MARTIN (E.) , KLEINKNECHT (D.) :
Les denutritons sévères ; étude anatomique du foie.
... Pres. Med. , 1965 , 73 , 2189-2194
- 87 - LASCANO (R.J.) , SACHETTO (J.R.) , PADORNÒ (E.) , PEREZ (V.) :
Enfermedad de Dubin-Johnson.
Presentación de un caso asociado a colestasis crónica, con estudio electromicroscópico.
... Pren. Med. argent. , 1964 , 51 : 972-976
- 88 - LASSERRE (R.) :
Un nouveau cas de syndrome de Dubin-Johnson
... Gastroenterologia , 1966 , 105 (3) : 159-162
- 89 - LAUDANO (O.M.) and CIFARELLI (C.) :
Clearance the bromosulfadeina in ictericias.
... Pren. Med. argent. , 1965 , 52 : 231

- 90 - LAUDANO (O.M.) , IGLESIAS (Oreste) , GOMEZ (Elvia) :
Clearance de bromosulfadeina total libre y conjugada
en el Dubin-Johnson y en el Gilbert.
... Pren. Med. argent. , 1967 , 54 (37) : 2072
- 91 - LEFEVRE (J.P.) :
Les ictères chroniques idiopathiques par altération du
métabolisme de la bilirubine. Maladie de Dubin-Johnson
et Syndrome de Rotor.
... Presse Médicale 1961, 69 , 345-346
- 92 - LEHTINEN (M.) and FORTELIUS (P.) :
Three cases of chronic idiopathic jaundice : clinical
and histological observations.
... Acta Med. Scand. , 1962 , 171 : 561-568
- 93 - LEMONNIER (F.) , BECON (F.) , VERGES (C.) et RAIZMAN (A.) :
Technique de l'épreuve couplée BSP - vert d'indocyanine
en continu.
... Ann. Biol. Clin. , 1969 (sous presse).
- 94 - LEVRAT (M.) , BRETTE (R.) , TISSOT (A.) , TRUCHOT (R.)
et MOULINIER (B.) :
Ictère chronique type Dubin-Johnson avec melanurie
... Lyon Medical , 1964 (Novembre) , 47 , 1127-1142
- 95 - LEWI (Z.) et WIETSCLUNER (S.) :
Chronische gelbsucht mit nicht identifiziertem pigment
in den leberzellen (Dubin-Johnsonsche Krankheit)
... Schweiz med. Wschr. , 1957 , 87 , 341

- 96 - LIU (Y.F.) , CHANG (H.Y.) , SU (H.H.) :
Dubin-Johnson syndrome with extra hepatic pigmentation
in a neurofibroma. Report of a case.
... Chinese Medical Journal , 1965 , 84 , 386-389
- 97 - MAGNENAT (P.) , MINIO (F.) , PALUELLO :
Les ictères idiopathiques chroniques.
Etude Ultrastructurale et remarques pathogéniques.
... Schweizerische Med. Wochenschrift , 1967 , Bd 97,
Nr 34 , 1102-1105
- 98 - MANDEMA (E.) , FRAITURE (W.H. de) , NIEWEG (H.O.)
et ARENDS (A.) :
Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz
disease with a note on bromophtalein metabolism in
this disease).
... Amer. J. Med. , 1960 , 28 , 42
- 99 - MATZ et SKINNER (S.L.) :
Staining characteristics of chromaffin granules in
human skin.
... Nature , 1962 , 194 , 585-586
- 100 - MASUDA (M.) , TAKINO (Y.) , NONOMURA (Y.) and UEDA (K.) :
Studies on liver pigment and Urine pigment of Dubin-
Johnson Syndrome.
Proceedings of the 48 th Annual Meeting
... Part II Jap. J. Gastroenterology , 1962 , 115-116
- 101 - MENCZEL (J.) and COHEN (H.A.) :
Klinefelter's , Dubin-Johnson and Behcet's Syndrome
in the same patient.
... Dermatologica , 1965 , 130 : 173-178

- 102 - MINIO (F.) , MAGNENAT (P.) , GARDIOL (D.) , GAUTIER (A.) :
L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idio-
pathiques chroniques.
1. Dégénérescence mitochondriale dans un cas d'ictère
du type Dubin-Johnson.
... Zeitschrift für Zellforschung , 1965 , 65 , 47
- 103 - MINIO (F.) , GAUTIER (A.) , MAGNENAT (P.) :
L'Ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopa-
thiques chroniques.
III) Inclusions pigmentaires dans les syndromes de Gil-
bert, de Rotor et de Dubin-Johnson.
... Zeitschrift für Zellforschung , 1966 , 72 : 168-183
- 104 - MIWA (S.) and TANIKAWA (A.) :
Chemical characteristics of intrahepatocellular pigments
and their formation in Dubin-Sprinz Syndrome.
... Acta. Hepat. Jap. , 1962 , 3 (suppl. 1)
- 105 - MOGENA (H.G.) , JIMENEZ (A.V.) et CAMPOS (C.G.) :
The Dubin-Johnson Syndrome.
... Gastroenterologia , 1964 , 101 , 2 , 84-94
- 106 - MOGENA (H.G.) , VALLE / JIMENEZ (A.) , GONZALEZ CAMPOS (C.)
et OLIVA (H.) :
Un syndrome de Dubin-Johnson chez deux frères.
... Acta Gastro-enterologica Belgica , 1964 (Décembre) ,
XXVII , 714-725
- 107 - MUSCATELLO (U.) , MUSSINI (I.) and AGNOLUCCI (M.T.) :
The Dubin-Johnson syndrome :
An electron Microscopic study of the liver cell.
... Acta hepato-splénologica , 1967 , 14 (3) , 162-170

- 108 - NELSON (R.S.) :
Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia with unidentified pigment in liver cells ; report of a case followed in pregnancy,
... Gastroenterology , 1956 , 30 , 301-304
- 109 - OKITA (H.) , IWASAKI (R.) , TARUI (S.) , KIYONAGA (G.) , KONDO (H.) :
3 cases of Dubin-Johnson syndrome.
... Acta hépatol. Jap. , 1960 , 1 , 205
- 110 - ORBEZGORO (J.M.R.) , NUNEZ (A.O.) et GUEDES (J.R.) :
Enfermedad de Dubin y Johnson.
... Rev. Clin. esp. , 1958 , 68 , 143-148
- 111 - PALACIO (E.J.) , ALZUGARAY (E.) , BOLO (P.O.) , HOJMAN (D.) y ZELASCO (J.F.) :
Syndrome de Dubin-Johnson y miastenia gravis
... Pren. Med. argent. , 1959 , 46 : 1943
- 112 - PAPPENHEIMER (A.V.) , VICTOR (J.) :
"Ceroïd" pigment in human tissues.
... The Am. J. of Path. , 1946 , 22 , 395-412
- 113 - PECK (O.C.) , REY (D.F.) and SNELL (A.M.) :
Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation.
... Gastroenterology , 1960 , 39 : 625-627
- 114 - PENTTI KOSKELO , IIKKA TOIVONEN and HERMAN ADLERCREUTZ
Urinary coproporphyrin isomer Distribution in the Dubin-Johnson syndrome.
... Clinical chemistry , 1967 , 13 (11) - 1006-1009

- 115 - PERREAU (P.) , FRESSIN-GU (P.) , JOUBAUD (F.) ,
SIMARD (Cl.) , GARDAIS (J.) , BIGORGNE (J.C.) , RIBERI (P.)
Deux cas de maladie de Dubin-Johnson.
... Arch. Mal. App. Digest. , 1967 , 56 (11) - 1138
... Rev. Française de Gastro-entérologie , 1967 (Octo-
bre) , 31 , 49-53
- 116 - RANGIER (H.L.) :
Données récentes sur la mélanogénèse et les mélanuries.
... Ann. Biol. Clin. , 1962 , 20 , 607-616
- 117 - RANGIER (M.) et WEGMANN (R.) :
Note sur l'extraction et les propriétés du pigment noir
anormal de la rate.
... Rev. médico-chir. Mal. Foie, 1960 , 35 , 93-94
- 118 - RANGIER (M.) et WEGMANN (R.) :
Sur la constitution chimique d'une melanine tumorale.
Les incidences biologiques.
... Rev. Med. Chir. Mal. Foie , 1960 , 35 , 99-102
- 119 - RAUTUREAU (M.) , LEMONNIER (F.) , MOWSZOWICZ (I.F.)
et CHENDEROVITCH (J.) :
Chromatographie sur couches minces de la brome-sulfone
phtaléine dans la bile et le sérum.
... Rev. Fr. et Clin. Biol. , 1964 , 9 : 197
- 120 - ROBINSON (S.H.) :
The origins of bilirubin
... New Engl. J. Med. , 1968 , 279 , 143-149
- 121 - ROTOR (A.B.) , MANAHAN (L.) and FLORENTIN (A.) :
Familial non hemolytic jaundice with direct Van den Bergh
reaction.
... Acta med. Philippina , 1948 , 5 : 37

- 122 - SAGILD (U.) , DAMGAARD (O.Z.) , FOSTERUP (v.) :
Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and lipochrome like pigment granules in the liver.
... Ann. Intern. Med. , 1962 , 56 , 308
- 123 - SALLEY (J.) , PERIN (M.) , KISSEL , GUILLAIN (J.) , KAPLAN (G.) , BECARI (v.) , DELARUE :
Ictère chronique idiopathique de Dubin-Johnson. Un nouveau cas comportant de la mélanurie.
... Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris , 1961 , 77 , 761
- 124 - SANDAU (Y.) , HOFSTETTER (J.R.) , GARDIOL (D.) :
Les difficultés diagnostiques de la maladie de Dubin-Johnson.
... Helv. Med. , 1961 , Acta 28 , 611-614
- 125 - SCHENFIELD (L.J.) , FODER (W.L.) and ELLI (M.R.) :
Studies of sulfobromophthalein sodium (BSP) metabolism in man .I. In normal subjects and patients with hepatic disease.
... J. Clin. Invest. , 1964 , 43 : 1409-1418
- 126 - SCHIFF (L.) , BILLING (B.H.) , OIKAWA (Y.) :
Familial nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum : A case study.
... New Eng. J. Med. , 1959 , 260 : 1315-1318
- 127 - SCHIFF (L.) et BILLING (B.H.) :
Congenital defects in bilirubin metabolism as seen in the adult.
... Gastroenterology , 1959 (Novembre) , 37 , 595-602

- 128 - SCHMID (R.) :
Direct-reacting bilirubin, bilirubin glucuronide, in
serum, bile and urine.
... Science , 1956 , 124 : 76
- 129 - SCHMID (R.) , AXELROD (J.) and ROSENTHAL (J.W.) :
Congenital defects in bilirubin metabolism
... J. Clin. Invest. , 1957 , 36 , 927-943
- 130 - SCHOENFIELD (L.J.) , Mc GILL (D.B.) , HUNTON (D.B.) ,
FOULK (W.T.) and BUTT (H.R.) :
Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson
syndrome).
... Gastroenterology , 1963 , 44 : 101
- 131 - SCHOENFIELD (L.J.) :
Sulfobromophthalein transport and metabolism
... Gastroenterology , 1965 , 48 , 530
- 132 - SEGALL (D.) , ZEILICOFF (R.) , FERDMAN (M.) , GOLOMBEK (M.)
et PEREZ (V.) :
Enfermedad de Dubin-Johnson.
... Pren. Med. argent. , 1968 , 55 : 579-583
- 133 - SIDNEY GUTSTEIN (M.D.) , SEYMOUR ALPERT (M.D.) and
IRWIN (M.) , ARIAS (M.D.) :
Studies of hepatic excretory function. Biliary Excre-
tion of sulfobromophthalein Sodium in a patient with
the Dubin-Johnson Syndrome and a biliary Fistula.
... Israël Journal of Medical Sciences , 1968 , 4 (1) ,
36-40

- 134 - SIMON (G.) , VARONIER (H.S.) :
Etude au microscope électronique du foie de deux cas
d'ictère non hémolytique congénital de type Gilbert.
... J. Suisse Méd. , 1963 , 93 , 459-464
- 135 - SONNET (J.) , STEICHEN-DEFALQUE (M.) et BRISBOIS (P.) :
Isolement et propriétés d'une mélanine obtenue à
partir de mélanogènes urinaires , dans un cas de
maladie de Dubin-Johnson.
... Clinica chimica Acta , 1969 (Juin) , 24 (3) , 325-333
- 136 - SPRINZ (H.) , NELSON (R.S.) :
Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated
with lipochrome like pigment in liver cells. Report
of 4 cases.
... Am. Inter. Med. , 1954 , 41 , 952-962
- 137 - STEFANOVIC (S.) , NESKOVIC (B.) , SAVIN (S.) ,
MILOSAVLJEVIC (A.) , PROTIC (D.) :
L'ictère chronique avec pigment d'origine inconnue
dans les hépatocytes.
... Rev. Int. Hépat. , 1958 , 8 , 413-420
- 138 - STEIN (V.) :
Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment
in liver.
... Gastroenterology , 1955 , 29 : 1087
- 139 - STREHLER (B.L.) :
On the histochemistry and ultrastructure of age
pigment.
... Advances in gerontol. Res. , 1964 , 1 , 343-384

- 140 - STRIK (W.O.) and MALWALD (L.) :
Klinik und laparoskopischer Befund des chronischen
idiopathischen Ikterus (Dubin-Johnson).
... Med. Welt, , 1967 , 40 , 2344-2346
- 141 - SURI (V.P.), CHATTERJEE (P.) and SAGARAYA (K.) :
Dubin-Johnson syndrome
... Journal of the Indian medical association , 1966 ,
47 (1) , 32-34
- 142 - TAMAKI (H.T.) and CARFAGNO (S.C.) :
Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment
in liver cells.
... Arch. Int. Med. , 1957 , 99 , 294
- 143 - TAREEVA (I.E.) :
Concerning the functional hyperbilirubinemia of
Dubin-Johnson
... Sovet. Medicina , 1964 (Octobre) , 27 : 27-32
- 144 - TILIACOS (M.A.) , ARAPI (D.) et BOULGARIDES (D.) :
Ictère non hémolytique familial avec bilirubinémie
(Rapport de 2 cas).
... Path. et Biol. , 1961 , 6 , 149-1500
- 145 - TOLDO (F.), BRYEN (F.A.) :
Ictère chronique du type Dubin-Johnson. A propos
d'une observation.
... Lyon Med. , 1965 , 213 , 71-81
- 146 - TORSOLI (A.) , MAGNENAT (P.) , ALIBERTI (G.) et
MILLORETTI (F.) :
Etude clinique et ultrastructurale de deux cas
d'ictère non hémolytique chronique à bilirubine directe
avec foie microscopiquement normal.
... p. 428-432

- 147 - TYGSTROP (N.) , SCIOTT (L.) , WHINKLER (K.) :
"Correlation between pathological and clinical findings
in 195 consecutive liver biopsies showing brown pig-
ment".
... Gut , 1965 , 6 : 194-199
- 148 - UEDA (H.) :
Fine structure of the liver in constitutional hyperbili-
rubinemia.
... Proc. 2 nd World Congr. Gastroenterol. , Munich
1962 , Vol. 3 , p. 198-201
Basel and New York : S. Karger 1963
- 149 - VARELA-FUENTES (B.) , MARTINEZ PRADO (G.) , URRESTARAZU (Z.) ,
CANCEO (J.) , GOMEZ DEL VALLE (C.) , FALCONI (L.) ,
PEREZ FERNANDEZ (E.) :
Ictericia cronica idiopatica. Enfermedad de Dubin-
Johnson.
... Prensa Med. Argent. , 1963 , 50 , 2031
- 150 - VASSILOUNIS (Kimon D.) et STAMATIADIS (E.K.) :
Ictère chronique familial non hemolytique avec hyper-
bilirubinémie mixte et foie normal.
... Presse médicale , 1962 (Juin) , 70 (32) , 1569-1570
- 151 - WARMOES (F.) , de DEURWAERDER (R.J.) , VAN DEN EYNDE (P.) ,
et BODDAERT (J.) :
Un cas d'ictère de Dubin-Johnson
... Acta gastro-enterol. Belg. , 1957 , 20 , 525

- 152 - WEGMANN (R.) , RANGIER (M.) , ETEVE (J.) , CHARBONNIER (A.)
et CAROLI (J.) :
Melanose hépato-splénique avec ictère chronique à bilirubine directe : maladie de Dubin-Johnson ? Etude clinique et biologique de la maladie. Etude histochemique chimique et spectrographique du pigment anormal.
... Sem. Hôp. Paris , 1960 , 28 , 6 , 1761-1781
- 153 - WEGMANN (R.) , ETEVE (J.) et CHARBONNIER (A.) :
Examen histologique et histochemique du foie de l'ictère de Dubin-Johnson.
... Rev. Med. chir. Maladies du Foie , 1960 , 35 ,
79-92
- 154 - WEGMANN (R.) , WEIMANN (J.) et RANGIER (M.) :
Spectrographie infrarouge du pigment noir extrait de la rate.
... Rev. Med. Chir. Maladies du Foie , 1960 , 35 ,
96-97
- 155 - WEGMANN (R.) , CAROLI (J.) , ETEVE (J.) , RANGIER (M.) ,
CHARBONNIER (A.) et BRISBOIS (P.) :
Etude histochemique, chimique et spectrographique du pigment anormal de la maladie de Dubin-Johnson.
... Ann. Histochem. , 1960 , 5 , 2 , 71-99
- 156 - WINTER (H.) :
Lipofuscin pigmentation of sheep livers in Australia.
... Nature , 1961 , 189 : 674-676
- 157 - WHEELER (H.O.) , MELTZER (J.I.) et BRADLEY (C.E.) :
Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease.
... J. Clin. Invest. , 1960 , 39 : 1131

158 - WITTEKIND (D.) and MESSMER (F.) :

Chronischer idiopathischer Ikterus bei einer pigment-
tablagierung unbekannter herkunft in den leberzellen.
... Deutsch. Arch. f. Klin. Med. , 1956 , 203 : 135

159 - WOLF (R.L.) , PIZZETTA (M.) , RICHMAN (A.) ,
DREILING (D.A.) , JACOBS (A.) , FERNANDEZ (D.) and
POPPER (H.) :

Chronic idiopathic jaundice. A study of two afflicted
families.

... Amer. J. Med. , 1960 , 28 , 32-41

160 - ZOMENO GOMEZ , ARROYO de la FUENTE , RAFAEL RIBAS y
LOPEZ FERNANDEZ :

Síndrome de Dubin-Johnson.

... Revista clínica Española , 1965 (février) ,
96 (3) , 172-174.

